

Université de Montréal

**Monohalogénocyclopropanations stéréosélectives à l'aide  
de carbénoïdes de zinc; couplages croisés de  
cyclopropylsilanols; cyclisations d'iodures d'alkyle  
catalysées par le nickel**

par

Louis-Philippe Bonhomme-Beaulieu

Département de chimie

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de *Philosophæ Doctor (Ph. D.)*  
en chimie

juillet 2012

© Louis-Philippe Bonhomme-Beaulieu, 2012

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée :

Monohalogénocyclopropanations stéréosélectives à l'aide de carbénoïdes de zinc;  
couplages croisés de cyclopropylsilanols; cyclisations d'iodures d'alkyle catalysées par le  
nickel

Présentée par :

Louis-Philippe Bonhomme-Beaulieu

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Hélène Lebel, présidente-rapporteuse et représentante du doyen de la FAS

André B. Charette, directeur de recherche

Shawn Collins, membre du jury

Thierry Ollevier, examinateur externe

## Résumé

Les cyclopropanes sont des unités qui sont très importantes en raison de leur présence dans de nombreux produits naturels, dans certaines molécules synthétiques ayant une activité biologique, ainsi que dans plusieurs intermédiaires synthétiques. Les travaux décrits dans cet ouvrage portent sur l'halogénocyclopropanation stéréosélective d'alcools allyliques en présence d'un ligand chiral stœchiométrique de type dioxaborolane et de carbénoïdes de zinc substitués dérivés de composés organozinciques et d'haloformes. Nous avons ainsi développé des conditions pour l'iodo-, la chloro- et la fluorocyclopropanation stéréosélective. Une étude mécanistique portant sur la nature des carbénoïdes alpha-chlorés et alpha-bromés a révélé qu'il y a un échange des halogènes portés par ces carbénoïdes. Lors de la chlorocyclopropanation, le carbénoïde le plus réactif (alpha-chloré) réagit de façon prédominante en vertu du principe de Curtin-Hammet. Les iodocyclopropanes énantioenrichis ont pu être fonctionnalisés via une réaction d'échange lithium-iodure suivie du traitement avec des électrophiles, ou via une réaction de transmétallation au zinc suivie d'un couplage de Negishi. Ainsi, toute une gamme de cyclopropanes 1,2,3-substitués énantioenrichis a pu être synthétisée.

Dans l'optique de développer de nouvelles méthodologies de fonctionnalisation des cyclopropanes, nous nous sommes par la suite tournés vers le couplage croisé de type Hiyama-Denmark des cyclopropylsilanols. Dans cette voie synthétique, le groupement silanol a deux fonctions : il sert de groupement proximal basique lors de la cyclopropanation de Simmons-Smith et il subit la transmétallation au cours du couplage croisé. Dans l'étape du couplage croisé, la nature des ligands liés à l'atome de silicium s'est avérée cruciale au bon déroulement de la réaction. Ainsi, l'échange de ligands avec le diéthyl étherate de trifluoroborane générant le cyclopropyltrifluorosilane *in situ* est requis pour obtenir de bons rendements.

Le dernier volet de cet ouvrage porte sur la cyclisation d'iodures d'alkyle par substitution aromatique par voie homolytique catalysée par le nickel. Une série de composés de type tétrahydronaphtalène et thiochromane ont été préparés selon cette

méthode. Une étude mécanistique a confirmé la nature radicalaire de cette réaction et suggère fortement l'action catalytique du nickel. De plus, des études de spectrométrie RMN DOSY ont montré une association entre le complexe de nickel et le substrat ainsi que la base employés dans cette réaction.

**Mots-clés** : halogénocyclopropanation stéréosélective, réaction de Simmons-Smith, carbénoïdes de zinc, synthèse asymétrique, cyclopropylsilanols, couplage croisé de Hiyama-Denmark, cyclisation d'iodures d'alkyle, catalyse au nickel, substitution d'arènes par voie homolytique

## Abstract

Cyclopropanes are important subunits because of their presence in numerous bioactive natural products and synthetic molecules as well as synthetic intermediates. In this work we have investigated the stereoselective halocyclopropanation of allylic alcohols using a dioxaborolane-type stoichiometric chiral ligand and substituted zinc carbenoids derived from organozinc compounds and haloforms. We have thus developed conditions for the stereoselective iodo-, chloro- and fluorocyclopropanation reactions. A mechanistic study on the nature of alpha-chloro and alpha-bromomethylzinc carbenoids has revealed that halogen scrambling is taking place in the case of these carbenoids. During the chlorocyclopropanation reaction, the most reactive carbenoid (alpha-chloromethyl zinc) reacts predominantly, in line with the Curtin-Hammet principle. The enantioenriched iodocyclopropanes have been functionalized through a lithium-iodine exchange followed by treatment with electrophiles or transmetallation to zinc and Negishi cross-coupling. Therefore, a wide array of enantioenriched 1,2,3-substituted cyclopropanes have been synthesized using these methods.

In order to develop new methodologies for the functionalization of cyclopropanes, we have studied the Hiyama-Denmark cross-coupling of cyclopropylsilanols. In this approach, the silanol group bears two functions: it serves as a proximal basic group in the Simmons-Smith cyclopropanation and it is involved in the transmetallation event during the cross-coupling reaction. In the cross-coupling step, the nature of the ligands bound to the silicon atom is crucial to the efficiency of the reaction. Hence, the *in situ* formation of the cyclopropyltrifluorosilane via a ligand exchange with boron trifluoride etherate is required for good yields.

The final chapter of this work is on the nickel-catalyzed cyclization of alkyl iodides via a homolytic aromatic substitution mechanism. A series of tetrahydronaphthalene and thiochroman related compounds have been synthesized using this methodology. A mechanistic study has confirmed the radical nature of this reaction and strongly suggests

the catalytic role of nickel. DOSY NMR spectrometric investigations have demonstrated an association between substrate, the base employed in this reaction and the nickel complex.

**Keywords :** stereoselective halocyclopropanation, Simmons-Smith reaction, zinc carbenoids, asymmetric synthesis, cyclopropylsilanols, Hiyama-Denmark cross-coupling, alkyl iodide cyclization, nickel catalysis, homolytic aromatic substitution

## Table des matières

|   |    |
|---|----|
| CHAPITRE 1 : Les cyclopropanes monohalogénés : synthèse et réactivité .....                                   | 1  |
| 1.1 Les monohalogénocyclopropanes .....   | 1  |
| 1.2 Méthodologies de cyclopropanation employées dans la synthèse de la callipeltoside<br>A.....               | 4  |
| 1.3 Autres méthodes d'halogénocyclopropanation stéréosélective .....  | 10 |
| 1.4 Réactivité des monohalogénocyclopropanes .....  | 16 |
| CHAPITRE 2 : Monohalogénocyclopropanations stéréosélectives d'alcools allyliques ...                          | 20 |
| 2.1 Introduction .....  | 20 |
| 2.2 Iodocyclopropanation stéréosélective d'alcools allyliques .....   | 25 |
| 2.2.1 Optimisation de la réaction .....   | 25 |
| 2.2.2 Étendue réactionnelle .....   | 27 |
| 2.2.3 Considérations mécanistiques .....  | 30 |
| 2.2.4 Fonctionnalisation des unités iodocyclopropanes 2,3-substituées .....                                   | 37 |
| 2.3 Chloro- et bromocyclopropanations stéréosélectives d'alcools allyliques .....                             | 46 |
| 2.3.1 Optimisation de la chlorocyclopropanation stéréosélective .....   | 46 |
| 2.3.2 Étendue réactionnelle de la chlorocyclopropanation stéréosélective .....                                | 49 |
| 2.3.3 Tentative de bromocyclopropanation stéréosélective .....  | 51 |
| 2.3.4 Considérations mécanistiques expliquant la réaction secondaire<br>d'iodocyclopropanation .....          | 52 |
| 2.4 Fluorocyclopropanation stéréosélective d'alcools allyliques .....   | 60 |
| 2.4.1 Stratégie misant sur l'échange des halogènes au niveau du carbénoïde de zinc $\alpha$ -<br>fluoré ..... | 60 |
| 2.4.2 Optimisation de la réaction .....   | 61 |
| 2.4.3 Considérations mécanistiques .....  | 66 |
| 2.5 Conclusion .....  | 69 |
| CHAPITRE 3 : Le couplage croisé de Hiyama-Denmark .....   | 70 |
| CHAPITRE 4 : Couplages croisés de cyclopropylsilanols .....   | 85 |

|   |     |
|---|-----|
| 4.1 Introduction .....  | 85  |
| 4.2 Couplage croisé de Hiyama-Denmark de cyclopropylsilanols .....  | 88  |
| 4.2.1 Études préliminaires .....  | 88  |
| 4.2.2 Formation de trifluorosilanes <i>in situ</i> et optimisation de la réaction de couplage croisé de Hiyama-Denmark .....  | 90  |
| 4.2.3 Étendue de la séquence réactionnelle de cyclopropanation de Simmons-Smith et du couplage croisé de Hiyama-Denmark ..... | 94  |
| 4.3 Cyclopropanation de Simmons-Smith stéréosélective d'alcénysilanols .....  | 96  |
| 4.4 Conclusion .....  | 100 |
| CHAPITRE 5 : Méthodologies pour l'alkylation d'arènes .....   | 101 |
| CHAPITRE 6 : Cyclisation d'iodures d'alkyle par substitution aromatique par voie homolytique catalysée par le nickel .....    | 116 |
| 6.1 Introduction et travaux préliminaires .....   | 116 |
| 6.2 Cyclisation d'iodures d'alkyles par voie de SAH promue par une base en présence d'un métal de transition .....            | 117 |
| 6.2.1 Optimisation de la réaction .....   | 117 |
| 6.2.2 Étendue réactionnelle .....   | 120 |
| 6.2.3 Études mécanistiques .....  | 123 |
| 6.3 Conclusion .....  | 140 |
| CHAPITRE 7 : Conclusion et perspectives .....   | 142 |
| 7.1 Conclusion .....  | 142 |
| 7.2 Perspectives .....  | 143 |
| 7.2.1 Monohalogénocyclopropanations stéréosélectives d'alcools allyliques .....   | 143 |
| 7.2.2 Couplages croisés de cyclopropylsilanols .....  | 144 |
| 7.2.3 Cyclisation d'iodures d'alkyle par substitution aromatique par voie homolytique catalysée par le nickel .....           | 146 |
| CHAPITRE 8 : Partie expérimentale .....   | 147 |
| Bibliographie .....   | 149 |



## Liste des Tableaux

|   |     |
|---|-----|
| <b>Tableau 1.</b> Optimisation de la réaction d'iodocyclopropanation stéréosélective de l'alcool cinnamique .....   | 26  |
| <b>Tableau 2.</b> Étendue réactionnelle de la réaction d'iodocyclopropanation stéréosélective d'alcools allyliques .....  | 28  |
| <b>Tableau 3.</b> Fonctionnalisation des iodocyclopropanes 2,3-disubstitués par l'entremise de l'échange lithium-iode suivi du traitement avec des électrophiles .....  | 38  |
| <b>Tableau 4.</b> Criblage de ligands pour le couplage croisé de Negishi de l'iodocyclopropane <b>101</b> .....   | 41  |
| <b>Tableau 5.</b> Étendue réactionnelle de la réaction de couplage croisé de Negishi de l'iodocyclopropane <b>101</b> .....   | 42  |
| <b>Tableau 6.</b> Optimisation de la réaction de chlorocyclopropanation stéréosélective de l'alcool cinnamique .....  | 48  |
| <b>Tableau 7.</b> Étendue réactionnelle de la réaction de chlorocyclopropanation stéréosélective d'alcools allyliques .....   | 50  |
| <b>Tableau 8.</b> Optimisation de la réaction de fluorocyclopropanation stéréosélective de l'alcool cinnamique .....  | 65  |
| <b>Tableau 9.</b> Variation de la stœchiométrie du cyclopropylsilanol <b>167a</b> et du diéthyl étherate de trifluoroborane par rapport au bromobenzène dans la réaction de couplage croisé de Hiyama-Denmark ..... | 93  |
| <b>Tableau 10.</b> Variation de la stœchiométrie du TBAF par rapport au bromobenzène lors du couplage croisé de Hiyama-Denmark .....  | 94  |
| <b>Tableau 11.</b> Étendue réactionnelle pour la cyclopropanation d'alcénysilanol et pour le couplage croisé de Hiyama-Denmark des cyclopropylsilanols correspondants .....   | 97  |
| <b>Tableau 12.</b> Optimisation de la réaction d'alkylation intramoléculaire du thioarène <b>195a</b> .....   | 119 |
| <b>Tableau 13.</b> Étendue de la réaction d'alkylation intramoléculaire d'arènes non-activés..  | 121 |

|   |     |
|---|-----|
| <b>Tableau 14.</b> Isolation de l'adduit TEMPO <b>202</b> lors d'expériences effectuées avec le piégeur de radicaux libres TEMPO..... | 124 |
|---|-----|

## Liste des Figures

|  |    |
|--|----|
| <b>Figure 1.</b> Monohalogénocyclopropanes synthétiques possédant une activité biologique.....   | 1  |
| <b>Figure 2.</b> Produits naturels extraits de l'éponge marine <i>Phorbas</i> sp.....  | 3  |
| <b>Figure 3.</b> Voies rétrosynthétiques pour l'incorporation de l'unité chlorocyclopropane à la callipeltoside A .....  | 4  |
| <b>Figure 4.</b> Modèle stéréochimique pour l'halogénocyclopropanation de Walsh.....   | 14 |
| <b>Figure 5.</b> Structures cristallographiques de <b>91e</b> et des dérivés 3,5-dinitrobenzoyles de <b>91k</b> , <b>91o</b> , <b>91p</b> et <b>91q</b> . ....                           | 31 |
| <b>Figure 6.</b> Modèle de l'état de transition de l'iodocyclopropanation de l'alcool cinnamique- <i>E</i> en présence du ligand dioxaborolane <i>ent</i> - <b>11</b> .....              | 32 |
| <b>Figure 7.</b> Modèles de répulsion pour la cyclopropanation énantiosélective employant le carbénoïde ( <i>E</i> )-PhCH=CHCH <sub>2</sub> OZnCH(Me)I proposés par Yu.....              | 34 |
| <b>Figure 8.</b> Modèles de répulsion pour la cyclopropanation énantiosélective employant le carbénoïde ( <i>Z</i> )-PhCH=C(R)CH <sub>2</sub> OZnCH <sub>2</sub> I proposés par Yu ..... | 35 |
| <b>Figure 9.</b> Modèle de l'état de transition de l'iodocyclopropanation de l'alcool cinnamique- <i>Z</i> <b>98</b> en présence du ligand dioxaborolane <i>ent</i> - <b>11</b> .....    | 37 |
| <b>Figure 10.</b> Structures et activités biologiques de l'inhibiteur de protéase HIV-1 <b>115</b> et de son analogue linéaire <b>116</b> .....  | 44 |
| <b>Figure 11.</b> Structure cristallographique du dérivé 3,5-dinitrobenzoyle de <b>131a</b> .....  | 51 |
| <b>Figure 12.</b> Chronologie du développement des réactions de couplage croisé .....  | 70 |
| <b>Figure 13.</b> Sources de fluorure nucléophile utilisées couramment dans les couplages croisés de composés organosilylés.....   | 72 |
| <b>Figure 14.</b> Catégories de silanes employées dans le couplage croisé de Hiyama-Denmark  | 73 |
| <b>Figure 15.</b> Organosilanols masqués utilisés dans le couplage croisé de Hiyama-Denmark  | 77 |
| <b>Figure 16.</b> Couplage croisé misant sur la formation intramoléculaire d'un intermédiaire siliconate .....   | 83 |
| <b>Figure 17.</b> État de transition cyclique et ouvert pour la transméallation d'intermédiaires siliconates.....  | 83 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>Figure 18.</b> Homologie entre les alcools allyliques et les alcénylsilanols .....  | 87  |
| <b>Figure 19.</b> Expérience de RMN $^1\text{H}$ impliquant une solution de $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$ (55,4 mg, 0,05 mmol) et de NaHMDS (9,2 mg, 0,05 mmol) dans 0,75 mL de $\text{C}_6\text{D}_6$ , effectuée à 70 °C .....   | 125 |
| <b>Figure 20.</b> Expérience de RMN $^1\text{H}$ DOSY impliquant une solution de $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$ (55,4 mg, 0,05 mmol) et de NaHMDS (9,2 mg, 0,05 mmol) dans 0,75 mL de $\text{C}_6\text{D}_6$ , effectuée à 25 °C avec un gradient de 48,2 $\text{Gcm}^{-1}$ .....                                   | 127 |
| <b>Figure 21.</b> Expérience de RMN $^1\text{H}$ DOSY impliquant une solution de $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$ (55,4 mg, 0,05 mmol), <b>198a</b> (28,8 mg, 0,1 mmol) et NaHMDS (27,5 mg, 0,15 mmol) dans 0,75 mL de $\text{C}_6\text{D}_6$ , effectuée à 25 °C avec un gradient de 52,1 $\text{Gcm}^{-1}$ .....    | 128 |
| <b>Figure 22.</b> Expérience de RMN $^{31}\text{P}$ DOSY impliquant une solution de $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$ (55,4 mg, 0,05 mmol), <b>198a</b> (28,8 mg, 0,1 mmol) et NaHMDS (27,5 mg, 0,15 mmol) dans 0,75 mL de $\text{C}_6\text{D}_6$ , effectuée à 25 °C avec un gradient de 49,8 $\text{Gcm}^{-1}$ ..... | 130 |
| <b>Figure 23.</b> Composés possédant une unité tétrahydronaphtalène qui présentent une activité biologique intéressante.....   | 141 |

## Liste des Schémas

|  |    |
|--|----|
| <b>Schéma 1.</b> Approche synthétique du groupe de Paterson pour la génération la forme aglycone de la callipeltoside à partir de l'unité chlorocyclopropane 7.....                              | 5  |
| <b>Schéma 2.</b> Approche synthétique d'Alexandre Gagnon pour la génération de l'unité chlorocyclopropane 22.....  | 7  |
| <b>Schéma 3.</b> Approche synthétique du groupe de Trost pour la génération de l'unité chlorocyclopropane 9.....   | 8  |
| <b>Schéma 4.</b> Approche synthétique du groupe d'Evans pour la génération de l'unité chlorocyclopropane 30.....   | 9  |
| <b>Schéma 5.</b> Fluorocyclopropanation diastéréosélective.....  | 10 |
| <b>Schéma 6.</b> Modèle expliquant la diastéréosélectivité de la fluorocyclopropanation.....   | 11 |
| <b>Schéma 7.</b> Réaction en tandem d'addition énantiosélective d'un réactif dialkylzincique à un aldéhyde $\alpha,\beta$ -insaturé suivie de l'halogénocyclopropanation diastéréosélective..... | 13 |
| <b>Schéma 8.</b> Zinciocyclopropanation diastéréosélective de l'alcool allylique énantioenrichi 59 suivie du traitement du zinciocyclopropane à l'iode moléculaire.....                          | 15 |
| <b>Schéma 9.</b> Méthodologie de monofluorocyclopropanation énantiosélective par la voie d'une réaction de fermeture de cycle induite par une addition de Michael.....                           | 15 |
| <b>Schéma 10.</b> Substitution nucléophile formelle de bromocyclopropanes reposant sur l'épimérisation menant au produit thermodynamiquement favorisé.....                                       | 17 |
| <b>Schéma 11.</b> Substitution nucléophile formelle de bromocyclopropanes reposant sur l'épimérisation menant au produit thermodynamiquement favorisé.....                                       | 18 |
| <b>Schéma 12.</b> Substitution nucléophile formelle de bromocyclopropanes reposant sur la présence d'un groupe directeur venant complexer le nucléophile.....                                    | 18 |
| <b>Schéma 13.</b> Réactions d'halogénocyclopropanation effectuées par Furukawa.....  | 20 |
| <b>Schéma 14.</b> Réactions d'halogénocyclopropanation réalisées par Hashimoto et Miyano ..  | 21 |
| <b>Schéma 15.</b> Travaux préliminaires d'Alexandre Gagnon pour l'iodocyclopropanation diastéréosélective d'alcools allyliques.....  | 22 |

|   |    |
|---|----|
| <b>Schéma 16.</b> Cyclopropanation stéréosélective à l'aide d'un carbénoïde de zinc $\alpha$ -substitué portant un groupe alkyle.....                                 | 22 |
| <b>Schéma 17.</b> Cyclopropanation stéréosélective à l'aide d'un carbénoïde de zinc $\alpha$ -substitué portant un groupe phényle généré <i>in situ</i> .....         | 23 |
| <b>Schéma 18.</b> Zinciocyclopropanation énantio- et diastéréosélective d'alcools allyliques....  | 24 |
| <b>Schéma 19.</b> Résultat préliminaire de Lucie Zimmer pour l'iodocyclopropanation stéréosélective de l'alcool cinnamique.....                                       | 25 |
| <b>Schéma 20.</b> Réaction secondaire menant à la formation du cyclopropane disubstitué <b>96</b> ..  | 27 |
| <b>Schéma 21.</b> Comparaison de l'issue réactionnelle pour l'iodocyclopropanation de l'alcool cinnamique- <i>E</i> et <i>Z</i> .....                                 | 36 |
| <b>Schéma 22.</b> Mécanisme de dégradation du <i>tert</i> -butyllithium dans le THF .....   | 39 |
| <b>Schéma 23.</b> Conditions optimales développées par Sébastien Nolet pour le couplage croisé de Suzuki-Miyaura de l'iodocyclopropane <b>107</b> .....               | 40 |
| <b>Schéma 24.</b> Optimisation du couplage croisé de Suzuki-Miyaura de l'iodocyclopropane <b>101</b> .....  | 40 |
| <b>Schéma 25.</b> Allylation du cuprate mixte formé à partir de l'iodocyclopropane <b>91a</b> .....   | 43 |
| <b>Schéma 26.</b> Synthèse formelle de l'inhibiteur de protéase HIV-1 <b>115</b> .....  | 45 |
| <b>Schéma 27.</b> Synthèse du groupe Martin de l'unité cyclopropane <b>123</b> de l'inhibiteur de protéase HIV-1 <b>115</b> .....                                     | 46 |
| <b>Schéma 28.</b> Synthèse du bromo- et du chlorodiiodométhane .....  | 47 |
| <b>Schéma 29.</b> Dégradation du carbénoïde de zinc $\alpha$ -chloré EtZnCHICl par la voie d'insertion de méthylène .....   | 49 |
| <b>Schéma 30.</b> Processus d'oligomérisation du carbénoïde de <i>gem</i> -dizincique <b>132</b> .....  | 49 |
| <b>Schéma 31.</b> Tentative de bromocyclopropanation stéréosélective de l'alcool cinnamique   | 52 |
| <b>Schéma 32.</b> Expériences de parachèvement des carbénoïdes de zinc $\alpha$ -halogénés.....   | 52 |
| <b>Schéma 33.</b> Hypothèse selon laquelle les différents carbénoïdes de zinc $\alpha$ -halogénés existeraient à l'équilibre.....                                     | 53 |
| <b>Schéma 34.</b> Expérience de compétition impliquant les carbénoïdes dérivés des trois haloformes CHI <sub>3</sub> , BrCHI <sub>2</sub> et ClCHI <sub>2</sub> ..... | 54 |

|  |    |
|--|----|
| <b>Schéma 35.</b> Études de la dégradation de carbénoïdes de zinc effectuées par Simmons et Blanchard .....  | 55 |
| <b>Schéma 36.</b> Étude menée par Jean-François Marcoux sur la dégradation du complexe $137 \cdot \text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2$ .....              | 55 |
| <b>Schéma 37.</b> Mécanisme proposé pour la dégradation du carbénoïde de zinc $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2$ ....                                  | 56 |
| <b>Schéma 38.</b> Mécanisme proposé pour la dégradation du carbénoïde de zinc $\text{Zn}(\text{CHXI})_2$ (X = Br, Cl) .....                            | 57 |
| <b>Schéma 39.</b> Mécanismes proposés pour l'échange des halogènes au niveau des carbénoïdes de zinc $\alpha$ -halogénés (X = Br, Cl) .....            | 58 |
| <b>Schéma 40.</b> Formation de l'iodure de zinc(II) comme sous-produit de l'halogénocyclopropanation .....   | 59 |
| <b>Schéma 41.</b> Bromocyclopropanation stéréosélective avec le carbénoïde de zinc $\alpha$ -halogéné dérivé du bromoforme et du diéthylzinc .....     | 59 |
| <b>Schéma 42.</b> Synthèse du fluorodiiodométhane à partir de l'iodoforme .....  | 60 |
| <b>Schéma 43.</b> Synthèse du difluoriodométhane à partir de l'acide chlorodifluoroacétique. ....  | 60 |
| <b>Schéma 44.</b> Génération des carbénoïdes de zinc $\alpha$ -fluorés par la voie d'échange d'halogènes .....   | 61 |
| <b>Schéma 45.</b> Fluorocyclopropanation de l'alcool cinnamique avec le carbénoïde de zinc dérivé de $\text{EtZnCHI}_2$ et du difluoriodométhane ..... | 61 |
| <b>Schéma 46.</b> Fluorocyclopropanation de l'alcool cinnamique avec le carbénoïde de zinc dérivé de l'iodoéthylzinc et du difluoriodométhane .....    | 62 |
| <b>Schéma 47.</b> Conditions optimales pour la fluorocyclopropanation énantio- et diastéréosélective de l'alcool cinnamique .....                      | 66 |
| <b>Schéma 48.</b> Étude du parachèvement du carbénoïde $\alpha$ -fluoré avec du brome moléculaire ....   | 67 |
| <b>Schéma 49.</b> Tentative de fluorocyclopropanation en l'absence d'iode .....  | 67 |
| <b>Schéma 50.</b> Échange d'halogènes observé par Simmons et Smith .....   | 68 |
| <b>Schéma 51.</b> Mécanismes proposés pour la formation du carbénoïde de zinc $\alpha$ -fluoré $\text{XZnCHFI}$ (X = F, I) .....                       | 68 |
| <b>Schéma 52.</b> Organosilanes utilisés dans le couplage de Hiyama-Denmark .....  | 74 |

|   |    |
|---|----|
| <b>Schéma 53.</b> Étude de la nature des sous-produits de la réaction du TBAF et du silacyclobutane <b>144</b> .....  | 74 |
| <b>Schéma 54.</b> Étude RMN <sup>29</sup> Si visant à élucider la structure de l'inconnu <b>X</b> .....   | 76 |
| <b>Schéma 55.</b> Cycle catalytique proposé initialement pour le couplage croisé d'alcénysilanolates de potassium ne nécessitant pas d'ion fluorure.....                                | 78 |
| <b>Schéma 56.</b> Cycle catalytique révisé du couplage croisé d'alcénysilanolates de potassium ne nécessitant pas d'ion fluorure.....   | 80 |
| <b>Schéma 57.</b> Cycle catalytique du couplage croisé d'arylsilanolates de potassium.....  | 81 |
| <b>Schéma 58.</b> Cycle catalytique du couplage croisé d'allylsilanolates de sodium.....  | 82 |
| <b>Schéma 59.</b> Formation <i>in situ</i> du silane <b>162</b> en vue du couplage croisé de Hiyama-Denmark.....  | 84 |
| <b>Schéma 60.</b> Modifications apportées aux conditions initiales de la cyclopropanation de Simmons-Smith.....   | 86 |
| <b>Schéma 61.</b> Séquence réactionnelle de cyclopropanation de Simmons-Smith et de couplage croisé.....  | 87 |
| <b>Schéma 62.</b> Travaux de Hiyama portant sur la cyclopropanation de Simmons-Smith de diméthyl(alcényl)silanols.....  | 88 |
| <b>Schéma 63.</b> Tentatives de couplage croisé de Hiyama-Denmark des composés cyclopropylsilanols <b>164</b> et <b>167a</b> .....  | 89 |
| <b>Schéma 64.</b> Optimisation de la réaction de couplage croisé de Hiyama-Denmark du cyclopropylsilanol <b>167a</b> .....  | 90 |
| <b>Schéma 65.</b> Optimisation de la réaction de couplage croisé de Hiyama-Denmark du trifluorosilane <b>169</b> généré <i>in situ</i> à partir du cyclopropylsilanol <b>167a</b> ..... | 91 |
| <b>Schéma 66.</b> Issue stéréochimique du couplage croisé de Hiyama-Denmark d'un trifluorosilane énantioenrichi.....  | 92 |
| <b>Schéma 67.</b> Voies synthétiques empruntées pour la préparation des composés di- <i>tert</i> -butoxy(alcényl)silanols <b>173a-g</b> .....   | 96 |
| <b>Schéma 68.</b> Cyclopropanation de Simmons-Smith diastéréosélective d'alcénysilanols énantioenrichis.....  | 98 |



|   |     |
|---|-----|
| <b>Schéma 69.</b> Cyclopropanation de Simmons-Smith énantiosélective de l'alcénylsilanol <b>163</b><br>à l'aide du ligand chiral dioxaborolane <i>ent</i> - <b>11</b> .....   | 98  |
| <b>Schéma 70.</b> Cyclopropanation de Simmons-Smith énantiosélective de l'alcénylsilanol <b>173a</b><br>à l'aide du ligand chiral <i>ent</i> - <b>11</b> .....  | 99  |
| <b>Schéma 71.</b> Cyclopropanation de Simmons-Smith énantiosélective de l'alcénylsilanol <b>173a</b><br>à l'aide du catalyseur acide de Lewis chiral TADDOLate de titanium <b>175</b> .....   | 99  |
| <b>Schéma 72.</b> Cyclopropanation de Simmons-Smith énantiosélective du cyclopropylsilanol<br><b>173a</b> à l'aide du catalyseur acide de Lewis chiral à base d'iodure de zinc(II) et des<br>diamines chirales <b>176a</b> et <b>176b</b> ..... | 100 |
| <b>Schéma 73.</b> Expérience d'effet isotopique intramoléculaire effectuée par Buchwald .....   | 102 |
| <b>Schéma 74.</b> Cycle catalytique de l'alkylation directe intramoléculaire développée par<br>Buchwald .....   | 103 |
| <b>Schéma 75.</b> Expérience d'effet isotopique intermoléculaire et corrélation de Hammett<br>effectuées par Chang .....  | 104 |
| <b>Schéma 76.</b> Cycle catalytique pour la formation de dérivés fluorènes par un mécanisme de<br>métallation-déprotonation concertée.....  | 105 |
| <b>Schéma 77.</b> Cycle catalytique pour l'alkylation d'oxindoles proposé par Ackermann ....  | 106 |
| <b>Schéma 78.</b> Mécanisme général de la substitution aromatique homolytique.....  | 106 |
| <b>Schéma 79.</b> Réaction de Minisci impliquant l'addition du radical trifluorométhyle à des<br>hétérocycles.....  | 107 |
| <b>Schéma 80.</b> Cyclisation de bromoalcane sur des noyaux indoles ou pyrroles à l'aide du<br>catalyseur photorédox [Ru(bpy) <sub>3</sub> ]Cl <sub>2</sub> .....   | 108 |
| <b>Schéma 81.</b> Mécanisme de réaromatisation de l'intermédiaire radical cyclohexadiényle par<br>un processus d'oxydoréduction.....  | 110 |
| <b>Schéma 82.</b> Confirmation de l'implication du radical pyridinyle lors de la réaction de<br>Minisci avec l'acide isobutyrique et le persulfate de potassium.....  | 111 |
| <b>Schéma 83.</b> Mécanisme de réaromatisation de l'intermédiaire radical cyclohexadiényle<br>reposant sur le transfert d'un électron à partir d'un intermédiaire radical anion .....   | 112 |

|   |     |
|---|-----|
| <b>Schéma 84.</b> Contributions du groupe Charette misant sur les réactions de substitution aromatique homolytiques promues par le <i>tert</i> -butoxide de potassium .....           | 113 |
| <b>Schéma 85.</b> Mécanisme de réaromatisation de l'intermédiaire radical cyclohexadiényle reposant sur l'abstraction d'un atome d'hydrogène .....                                    | 114 |
| <b>Schéma 86.</b> Mécanisme de réaromatisation de l'intermédiaire radical cyclohexadiényle reposant sur la réaction avec l'oxygène triplet.....                                       | 115 |
| <b>Schéma 87.</b> Tentatives de fonctionnalisation directe d'iodures d'alkyle .....   | 117 |
| <b>Schéma 88.</b> Réaction d'alkylation intramoléculaire pour former les cycles à 5,6 ou 7 chaînons .....   | 123 |
| <b>Schéma 89.</b> Expériences effectuées avec les piègeurs de radicaux libres galvinoxyl et TEMPO .....   | 124 |
| <b>Schéma 90.</b> Observation de l'association entre le tétrahydroaluminate de lithium et un complexe de nickel(0) avec la 2,2'-bipyridine.....                                       | 132 |
| <b>Schéma 91.</b> Mécanisme radicalaire de la réaction de protodésulfurisation de composés hétérocycliques organosoufrés à l'aide du complexe anionique de nickel(0) <b>205</b> ..... | 133 |
| <b>Schéma 92.</b> Cycle catalytique proposé pour la cyclisation d'iodures d'alkyle catalysé par un complexe de nickel(0) .....  | 134 |
| <b>Schéma 93.</b> Considération du mécanisme proposé par Curran et Studer reposant sur la formation du radical anion <b>213</b> .....   | 135 |
| <b>Schéma 94.</b> Mécanisme proposé de réaromatisation du radical cyclohexadiényle par l'abstraction d'un atome d'hydrogène .....   | 136 |
| <b>Schéma 95.</b> Cycle catalytique pour la réaction en cascade de cyclisation radicalaire suivie du couplage croisé de Negishi.....  | 137 |
| <b>Schéma 96.</b> Mécanisme proposé pour la formation de <b>199i'</b> .....   | 138 |
| <b>Schéma 97.</b> Translocation du noyau aromatique de l'oxygène ou de l'azote au carbone par la voie d'intermédiaires radicaux spirocycliques.....                                   | 139 |
| <b>Schéma 98.</b> Tentative de cyclisation du précurseur de type phényléther <b>230</b> .....   | 140 |
| <b>Schéma 99.</b> Considération de la cyclisation 6- <i>endo/exo-trig</i> vs. 5- <i>exo-trig</i> du radical issu du précurseur <b>195a</b> .....                                      | 140 |

|   |     |
|---|-----|
| <b>Schéma 100.</b> Formation <i>in situ</i> du carbénoïde de zinc $\alpha$ -chloré .....        | 144 |
| <b>Schéma 101.</b> Halogénéation électrophile de cyclopropanols.....                            | 145 |
| <b>Schéma 102.</b> Fluoruration électrophile de cyclopropanols énantioenrichis .....            | 145 |
| <b>Schéma 103.</b> Cyclisation d'iodures d'aryle et d'alcényle sur des noyaux aromatiques ..... | 146 |

## Liste des abréviations

|              |   |
|--------------|---|
| $[\alpha]_D$ | rotation optique (raie D du sodium)                             |
| Å            | Angström  |
| Ac           | acétate   |
| AIBN         | azobisisobutyronitrile  |
| APCI         | "atmospheric pressure chemical ionization"                      |
| aq           | aqueux  |
| Ar           | aryle   |
| BINAP        | 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle                    |
| Bn           | benzyle   |
| BOC          | <i>tert</i> -butoxycarbonyle                                    |
| Bpy          | 2,2'-bipyridine   |
| Bn           | benzyle   |
| Bu           | butyle  |
| Bz           | benzoyle  |
| <i>c</i>     | concentration en g / 100 mL                                     |
| °C           | degré Celsius   |
| cat.         | catalytique   |
| CAM          | molybdate d'ammonium et de sulfate cérique                      |
| COD          | 1,5-cyclooctadiène  |
| conc.        | concentré   |
| Cy           | cyclohexyle   |
| cycloprop.   | cyclopropane  |
| $\delta$     | déplacement chimique  |
| d            | doublet   |
| DavePhos     | 2-dicyclohexylphosphino-2'-( <i>N,N</i> -diméthylamino)biphenyl |
| dba          | dibenzylidèneacétone  |
| DBU          | 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène                              |

|            |   |
|------------|---|
| DCE        | 1,2-dichloroéthane  |
| DIBAL-H    | hydrure de diisobutylaluminium                                      |
| DIPEA      | <i>N,N</i> -diisopropyléthylamine                                   |
| DMAP       | 4-diméthylaminopyridine   |
| DME        | 1,2-diméthoxyéthane   |
| DMEDA      | <i>N,N'</i> -diméthyléthylènediamine                                |
| DMF        | <i>N,N</i> -diméthylformamide                                       |
| DMSO       | diméthylsulfoxyde   |
| DOSY       | diffusion ordered spectroscopy                                      |
| dppb       | 1,4-bis(phénylphosphino) butane                                     |
| dppf       | 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène                                |
| <i>E</i>   | entgegen  |
| <i>ee</i>  | excès énantiomère   |
| EI         | impact d'électrons  |
| <i>ent</i> | énantiomère   |
| équiv.     | équivalent  |
| ES         | "electrospray"  |
| Et         | éthyle  |
| g          | gramme  |
| GC         | chromatographie en phase gazeuse                                    |
| GCMS       | chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse |
| <i>gem</i> | géminal   |
| h          | heure   |
| HMPA       | hexaméthylphosphoramide   |
| HMDS       | hexaméthylidisilazane   |
| HOMO       | l'orbitale la plus basse en énergie non occupée par un électron     |
| HPLC       | chromatographie en phase liquide de haute performance               |
| HRMS       | spectre de masse de haute résolution                                |

|          |   |
|----------|---|
| Hz       | hertz   |
| <i>i</i> | iso   |
| IR       | infrarouge  |
| <i>J</i> | constante de couplage   |
| JohnPhos | (2-biphényl)di- <i>tert</i> -butylphosphine                         |
| kcal     | kilocalorie   |
| LCMS     | chromatographie en phase liquide couplée à un spectromètre de masse |
| litt.    | littérature   |
| LRMS     | spectre de masse de basse résolution                                |
| m        | multiplet   |
| <i>m</i> | <i>méta</i>   |
| M        | molaire ou métal  |
| Me       | méthyle   |
| Mes      | mésyle  |
| mg       | milligramme   |
| MHz      | mégahertz   |
| mL       | millilitre  |
| min      | minute  |
| mol      | mole  |
| mmol     | millimole   |
| μL       | microlitre  |
| Napth    | Naphtyle  |
| n.d.     | non déterminé   |
| NMO      | <i>N</i> -oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine                       |
| <i>o</i> | <i>ortho</i>  |
| <i>p</i> | <i>para</i>   |
| Pr       | propyle   |
| Ph       | phényle   |

|            |   |
|------------|---|
| PhDavePhos | 2-diphénylphosphino-2'-( <i>N,N</i> -diméthylamino)biphényl                             |
| PhPhen     | bathophénanthroline   |
| PMB        | <i>para</i> -méthoxybenzyle   |
| ppm        | partie par million  |
| PPTS       | <i>para</i> -toluène sulfonate de pyridinium  |
| Py         | pyridine  |
| q          | quadruplet  |
| R          | groupement général  |
| <i>R</i>   | rectus  |
| <i>rac</i> | racémique   |
| <i>rd</i>  | rapport de diastéréoisomères  |
| rdt        | rendement   |
| réf.       | référence   |
| $R_f$      | mobilité relative sur CCM   |
| RMN        | résonance magnétique nucléaire  |
| RuPhos     | 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphényl                                      |
| s          | singulet  |
| <i>S</i>   | sinister  |
| SAH        | substitution aromatique homolytique   |
| sat.       | saturé, saturée   |
| SFC        | chromatographie en phase supercritique  |
| SPhos      | 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl   |
| t          | triplet   |
| <i>t</i>   | <i>tert</i>   |
| T          | température   |
| TADDOL     | $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tétraaryl-2,2-disubstitué-1,3-dioxolane-4,5-diméthanol |
| TASF       | tris(diméthylamino)sulfonium  |
| TBAF       | fluorure de tétrabutylammonium  |
| TBAT       | difluorotriphénylsilicate de tétrabutylammonium   |

|                |   |
|----------------|---|
| TBDMS          | <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle        |
| TEMPO          | (2,2,6,6-tétraméthylpiperidin-1-yl)oxyl |
| Tf             | trifluorométhanesulfonyl                |
| TFA            | acide trifluoroacétique                 |
| THF            | tétrahydrofuranne                       |
| THP            | tétrahydropyranyl                       |
| TIPS           | triisopropylsilyle                      |
| TMAF           | fluorure de tétraméthylammonium         |
| TMEDA          | tétraméthyléthylènediamine              |
| TMS            | triméthylsilyle                         |
| Tol            | tolyle                                  |
| tp             | température de la pièce                 |
| t <sub>r</sub> | temps de rétention                      |
| Ts             | <i>para</i> -toluènesulfonyl            |
| UV             | ultraviolet                             |
| X              | halogénure                              |
| Z              | zusammen                                |



*À ma famille,*

« *L'essentiel est invisible pour les yeux* » –

Le Petit Prince, Antoine de Saint-Exupéry

## Remerciements

Je tiens à remercier le Pr. André Charette tout d'abord de m'avoir accueilli dans son groupe, mais aussi d'avoir veillé à ce que ses étudiants ne manquent de rien sur le plan matériel et de nous avoir accordé une liberté sans bornes pour exécuter nos travaux. Ce passage dans son groupe de recherche m'aura fourni de nombreux outils pour mes projets futurs et j'en suis très reconnaissant. De son côté, Barbara Bessis travaille dans l'ombre et fait reluire tout le laboratoire de ses soins attentionnés. Je la remercie de son soutien continu à nos efforts de recherche. Je suis reconnaissant à l'équipe RMN, en particulier le Dr Cédric Malveau, de leur aide pour les études RMN DOSY. D'autre part, je me dois de reconnaître que ces études n'auraient été possibles sans l'appui financier du CRSNG et de la FESP.

Tout au long de mon séjour à l'Université de Montréal, j'ai eu l'occasion de côtoyer des étudiants et des stagiaires postdoctoraux très motivés et compétents. Je les remercie d'avoir fait preuve de patience à mon égard et d'avoir su me communiquer leurs connaissances et leur expérience. Ainsi, j'ai eu le plaisir de collaborer avec des étudiants du groupe Charette et des stagiaires d'ici et d'ailleurs. J'ai appris de la chimie mais aussi d'importantes leçons de vie de chacun d'entre-eux. Je remercie donc Lucie Zimmer, Frédéric Vallée, Daniela Sustac-Roman, Jakob Schneider, Lukas Delvos, Alice Heskia et Callum Scullion pour leur aide à tous les niveaux.

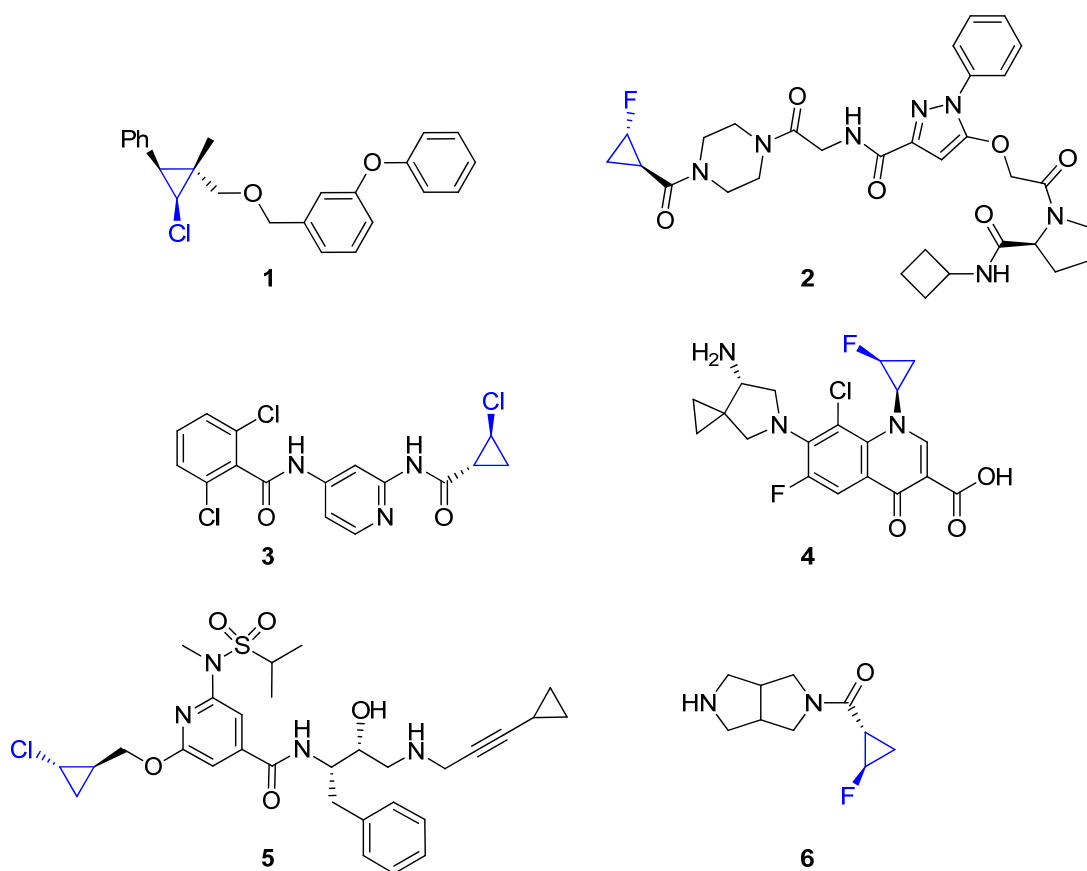
Je veux aussi remercier mes amis de longue date pour la loyauté dont ils font encore preuve après toutes ces années. La vie nous a projetés dans de bien différentes directions, mais nous savons toujours vivre de bons moments là où l'humour nous réunit. Enfin, je tiens à exprimer ma gratitude à ma famille, qui a su cultiver chez moi la curiosité nécessaire à toute entreprise scientifique et qui a toujours eu confiance en mes capacités. Vous êtes le rocher auquel je me tiens lors des passages houleux et les premiers à qui je dédie mes victoires. J'aimerais tout particulièrement souligner l'inspiration considérable que je tire de ma mère Andrée et de l'un de mes frères, Pierre-Alain. De ma mère, je retiens l'ardeur avec laquelle elle mordait dans la vie, manifestée par l'inaltérable étincelle qu'elle portait aux

yeux. Chez mon frère Pierre-Alain, je ne cesse d'admirer l'humilité et le courage avec lesquels il côtoie ce cruel Inconnu qu'est la schizophrénie. À ma manière, je désire continuellement repousser les limites du savoir en chevauchant la frontière de l'inconnu.

## CHAPITRE 1 :

### Les cyclopropanes monohalogénés : synthèse et réactivité

En plus d'être présents dans de nombreux produits naturels et synthétiques possédant une activité biologique intéressante,<sup>1,2</sup> les groupes cyclopropanes sont également des intermédiaires synthétiques importants en synthèse organique. À la différence des autres carbocycles, l'unité cyclopropane est considérée comme un groupe fonctionnel en raison de ses propriétés uniques de liaison<sup>3</sup> et de réactivité<sup>4</sup>.



**Figure 1.** Monohalogénocyclopropanes synthétiques possédant une activité biologique

#### 1.1 Les monohalogénocyclopropanes

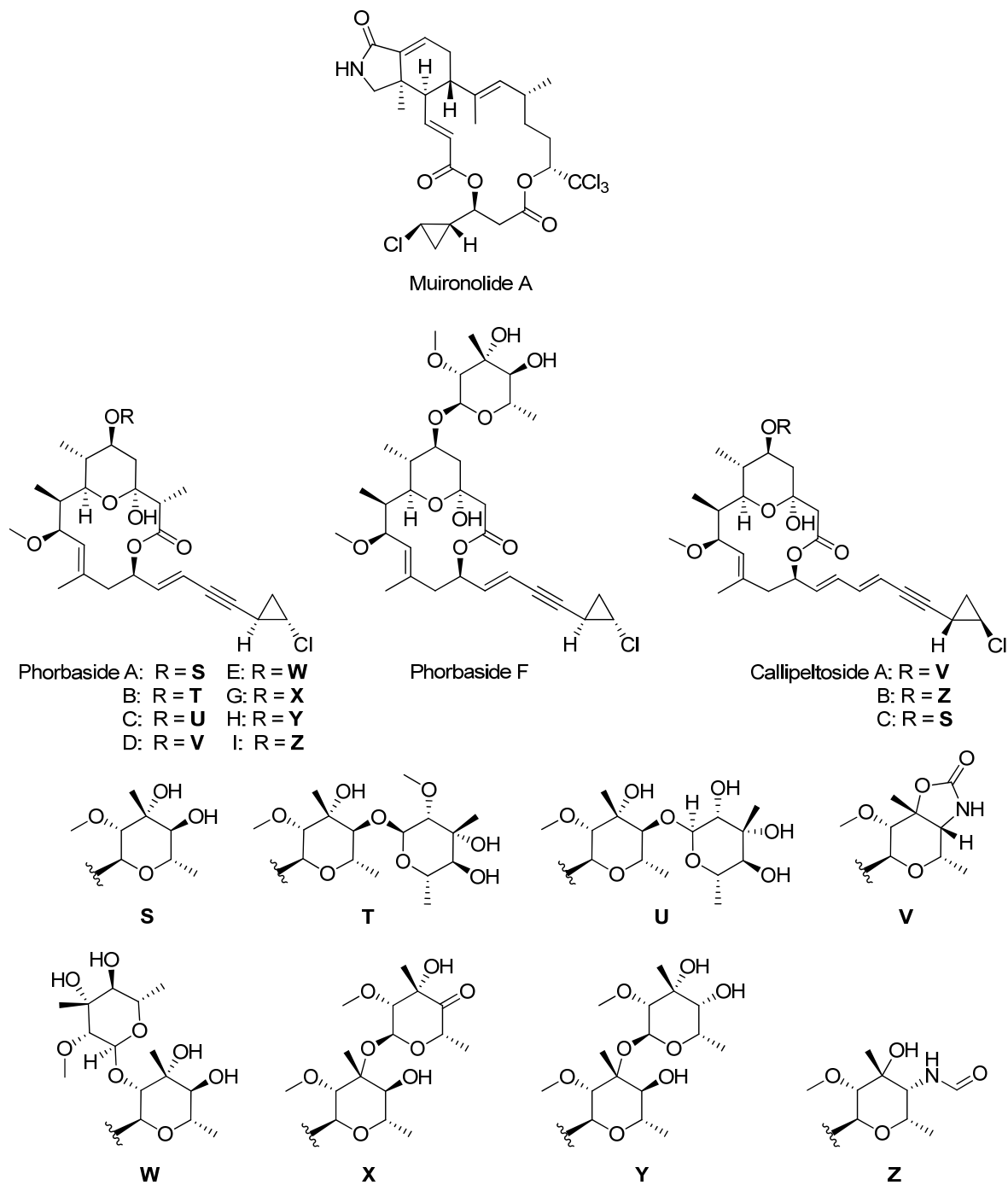
Les cyclopropanes monohalogénés constituent une classe de composés particulièrement intéressants du point de vue de leur activité biologique. À titre d'exemple, quelques membres de cette famille sont présentés à la Figure 1. On y retrouve notamment le

chlorocyclopropane 2,3-disubstitué **1**, un pyréthriinoïde synthétique qui présente une activité insecticide contre le maringouin commun (*Culex pipiens pallens*) ainsi que contre la peste agricole *Spodoptera litura*.<sup>5</sup> Le fluorocyclopropane **2** inhibe quant à lui l'agrégation des plaquettes sanguines chez l'humain.<sup>6</sup> Le chlorocyclopropane **3** inhibe la kinase de tyrosine TYK2,<sup>7</sup> alors que le fluorocyclopropane **4**, mis sur le marché par la société japonaise Daiichi Sankyo Co. Ltd. sous le nom de Gracevit<sup>®</sup>, est un agent antibactérien oral à spectre large.<sup>8</sup> Le chlorocyclopropane **5** est un inhibiteur de la bêta sécrétase 1, soit une protéase à acide aspartique impliquée dans le développement de la maladie d'Alzheimer.<sup>9,10</sup> Enfin, le fluorocyclopropane **6** est un inhibiteur des récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine  $\alpha 4\beta 2$  impliqués dans la dépendance à la nicotine.<sup>11,12</sup>

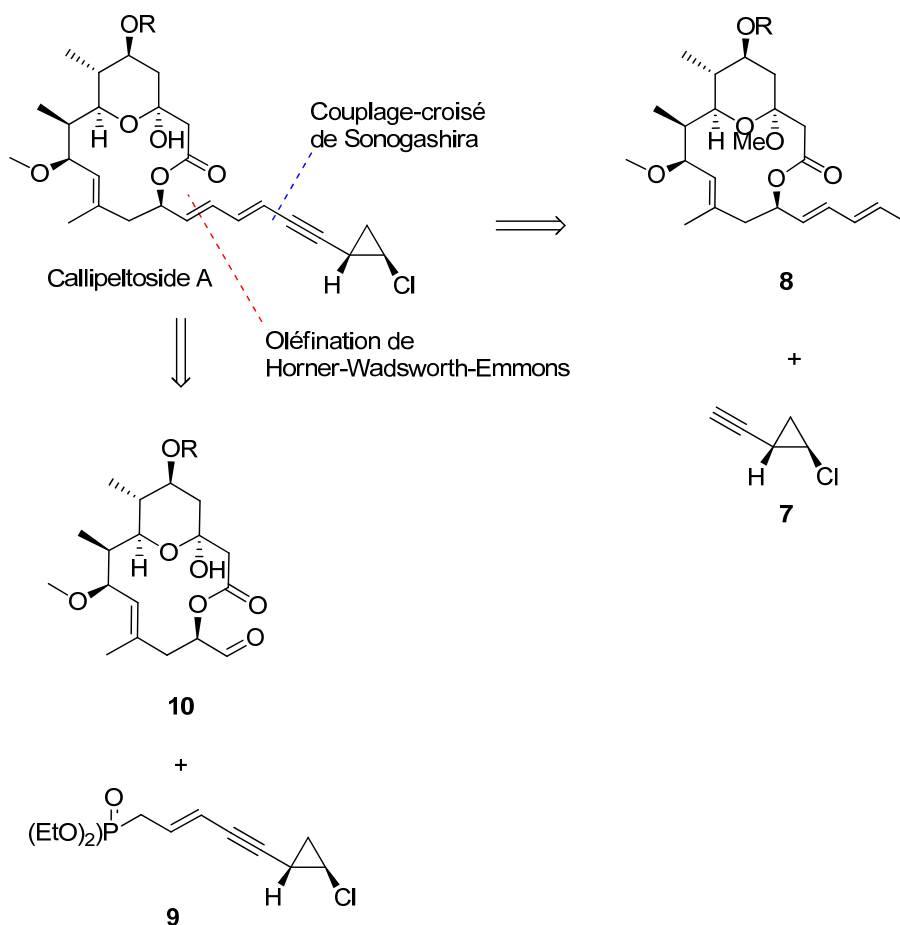
De plus, toute une gamme de produits naturels présentant une unité chlorocyclopropane ont été isolés des éponges marines *Phorbas* sp. et *Callipelta* sp., respectivement trouvées au large des îles Muiron et de la côte est de la Nouvelle-Calédonie (Figure 2). Ces composés se répartissent en trois classes, soit les phorbasides A-I<sup>13</sup>, les callipeltosides A-C<sup>14</sup> et le muironolide A<sup>15</sup>. Les phorbasides et callipeltosides ont tous deux un squelette carboné de type macrolide à 14 chaînons, terminé par une chaîne ényne- ou diényne 2-chlorocyclopropane (phorbasides et callipeltosides, respectivement). Le muironolide, quant à lui, possède un squelette carboné à base d'un hexahydro-1*H*-isoindolin-1-one qui lui est propre. Plusieurs de ces produits naturels comportent une activité biologique intéressante. Par exemple, les phorbasides A-E préviennent la prolifération du cancer du côlon chez la lignée cellulaire humaine HCT-116,<sup>13b</sup> alors que la callipeltoside A a une activité contre le carcinome broncho-pulmonaire chez la lignée cellulaire humaine NSCLC-N6.<sup>14a</sup>

D'importants efforts ont été déployés pour réaliser la synthèse totale de la callipeltoside A.<sup>16</sup> De plus, les groupes de Paterson, Trost et Evans ont rapporté la synthèse totale de la callipeltoside C<sup>17</sup> et de la phorbaside A<sup>18</sup>. Les synthèses totales de la callipeltoside A reposent sur une approche rétrosynthétique qui implique soit le couplage

croisé de Sonogashira de l'alcyne **7** avec l'iodoalcène **8** ou bien l'oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons de l'allylphosphonate **9** avec l'aldéhyde **10** (Figure 3).



**Figure 2.** Produits naturels extraits de l'éponge marine *Phorbas* sp.

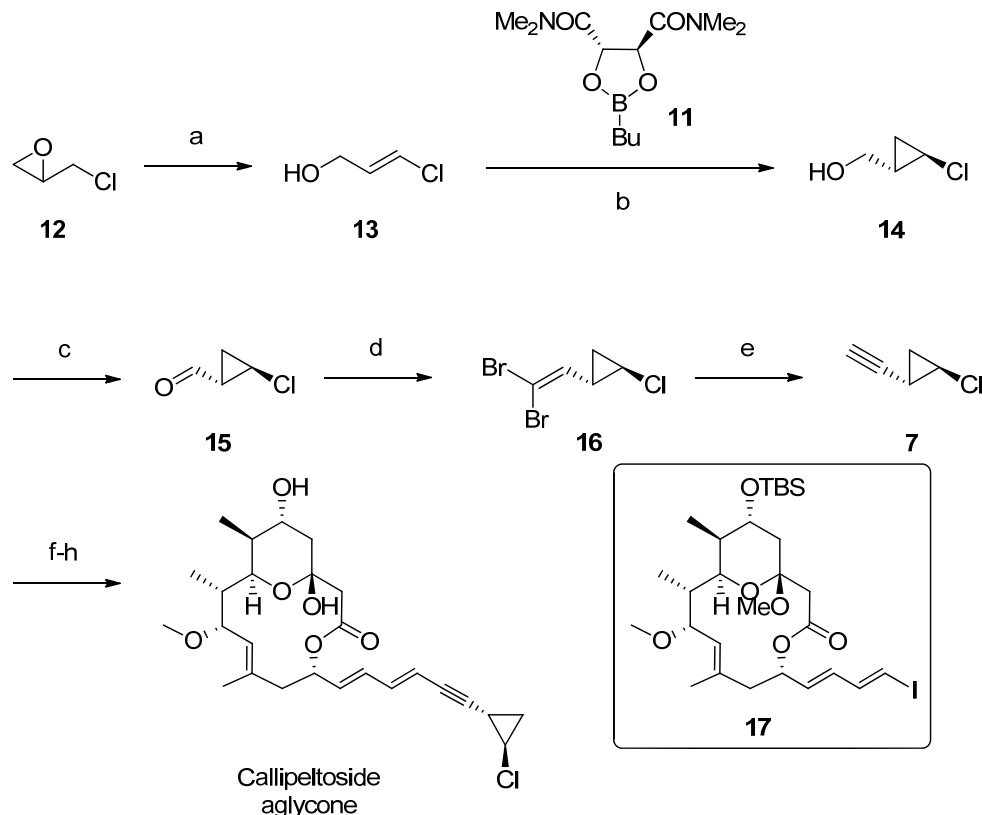


**Figure 3.** Voies rétrosynthétiques pour l'incorporation de l'unité chlorocyclopropane à la callipeltoside A

## 1.2 Méthodologies de cyclopropanation employées dans la synthèse de la callipeltoside A

La première synthèse totale de la forme aglycone de la callipeltoside a été rapportée par Paterson et ses collaborateurs et utilise le précurseur cyclopropane **7**. Pour obtenir l'unité cyclopropane désirée, il a utilisé la cyclopropanation de Simmons-Smith stéréosélective employant un carbénoïde de zinc et une quantité stœchiométrique du ligand chiral dioxaborolane (**11**) développé dans le groupe du professeur Charette (Schéma 1).<sup>19</sup>

**Schéma 1.** Approche synthétique du groupe de Paterson pour la génération la forme aglycone de la callipeltoside à partir de l'unité chlorocyclopropane **7**



<sup>a</sup> Réactifs et conditions réactionnelles: (a) *n*BuLi, TMEDA, THF, -78 à 0 °C, 80%; (b) Zn(CH<sub>2</sub>I)<sub>2</sub>, **11**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 à 20 °C, 95% ee; (c) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, Et<sub>3</sub>N, -78 à 0 °C; (d) Zn, Py, PPh<sub>3</sub>, CBr<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 °C, 40% à partir de **13**; (e) *n*BuLi (2 équiv.), Et<sub>2</sub>O, -78 °C; (f) **17**, [(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>], CuI, *i*Pr<sub>2</sub>NH, EtOAc, -20 à 20 °C; (g) TBAF, THF, 20 °C; (h) PPTS, CH<sub>3</sub>CN, H<sub>2</sub>O, 20 °C, 54% à partir de **7**.

Ce ligand amphotérique peu coûteux dérivé du tétraméthyltartramide et de l'acide butylboronique possède un site acide de Lewis, soit l'atome de bore, et des sites base de Lewis, les groupes diméthylamide et les atomes d'oxygène liés au bore. Lors de la cyclopropanation d'un alcool allylique, celui-ci se fait déprotoner par un équivalent de carbénoïde et forme l'alkoxyde de zinc correspondant. Ce dernier vient se complexer à l'atome de bore du dioxaborolane pour former un complexe ate chiral (*vide infra*, Section



2.2.3, Figure 6). La coordination de l'atome d'oxygène d'un groupement amide du ligand chiral dioxaborolane à l'atome de zinc du carbénoïde vient favoriser la cyclopropanation sur l'une des faces diastéréotopiques de l'alcène. Le cyclopropane énantioenrichi est alors obtenu après le clivage du lien O-B joignant le substrat au dioxaborolane, lequel clivage s'effectue en milieu basique ou oxydatif lors du parachèvement. La cyclopropanation énantiosélective de Charette constitue encore aujourd'hui l'une des méthodes les plus fiables pour accéder à des unités cyclopropanes énantioenrichies, y compris pour des synthèses sur une grande échelle.<sup>20</sup>

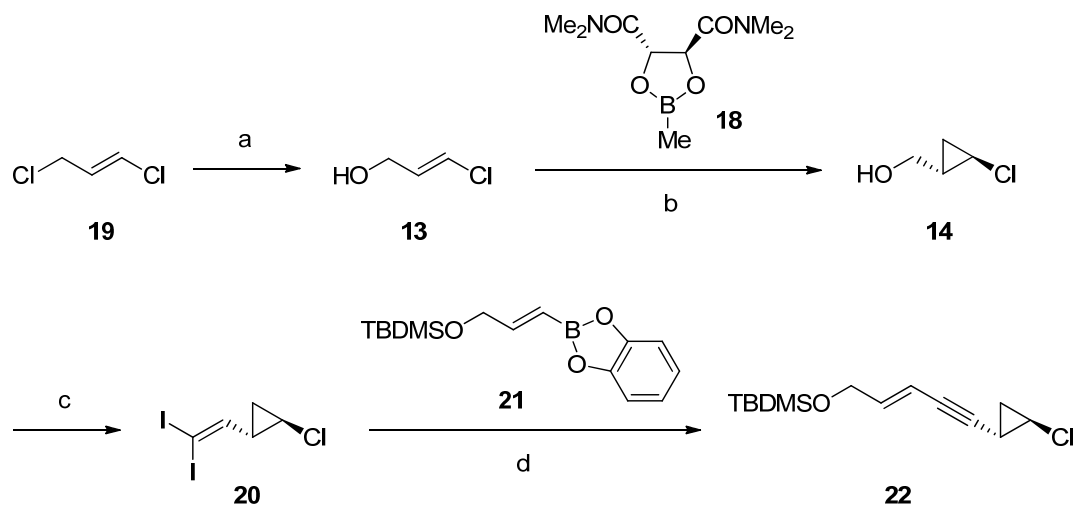
Pour obtenir le précurseur cyclopropane désiré, Paterson a réalisé cette cyclopropanation énantiosélective sur le *E*-3-chloropropénol **13** pour former le cyclopropylméthanol **14**. L'alcool primaire de ce dernier a ensuite été oxydé pour générer l'aldéhyde **15** via une oxydation de Swern. Cet aldéhyde a ensuite été soumis aux conditions de Corey-Fuchs pour générer d'abord l'alcène **16**, puis l'alcyne **7** après réaction avec le *n*-butyllithium. Le couplage de Sonogashira de l'alcyne **7** avec l'iodure d'alcényle **17**, suivi d'étapes de déprotection avec TBAF et puis ensuite PPTS a mené à la génération de la forme aglycone de la callipeltoside.

Lors de ses travaux doctoraux, Alexandre Gagnon a employé une approche similaire misant sur la cyclopropanation énantiosélective à l'aide du ligand dioxaborolane **18** (Schéma 2).<sup>21</sup> L'oxydation de Swern du cyclopropane **14** donne le cyclopropylméthanal **15** correspondant, lequel est transformé en produit d'oléfinatation **20** à l'aide d'un ylure de phosphonium diiodé. Le cyclopropane **20** est ensuite alors directement engagé dans une réaction de couplage croisé de Suzuki-Miyaura, générant le précurseur **22** de l'allylphosphonate **9**.

Le groupe de Trost a par la suite rapporté une synthèse totale de la callipeltoside A dans laquelle l'unité chlorocyclopropane a été générée par une carbocyclisation diastéréosélective du dianion dérivé du succinate de diméthyle **23** avec le bromochlorométhane (Schéma 3). Par la suite, l'incorporation de l'atome de chlore se fait par fonctionnalisation d'un des esters du cyclopropane énantioenrichi **24**. Ainsi après une

hydrolyse sélective et traitement au chlorure de thionyle, on obtient le chlorure d'acyle **25**. Une décarboxylation de Barton-Crich-Motherwell en présence de tétrachlorocarbène permet ensuite d'obtenir le chlorocyclopropane **27** correspondant. Puis, la réduction de l'amide de Weinreb **28** (dérivé de l'ester de menthyle du chlorocyclopropane **27**) avec l'hydruire de diisobutylaluminium donne l'aldéhyde **15**. Ce dernier a été converti en produit d'oléfination **16** suite au traitement avec l'ylure de phosphonium dibromé. L'alcène **16** a été ensuite soumis au couplage croisé de Stille selon le protocole initialement développé par Olivio et ses collaborateurs,<sup>22</sup> menant ainsi au précurseur **9** après bromation de l'alcool et réaction d'Arbuzov.

**Schéma 2.** Approche synthétique d'Alexandre Gagnon pour la génération de l'unité chlorocyclopropane **22**

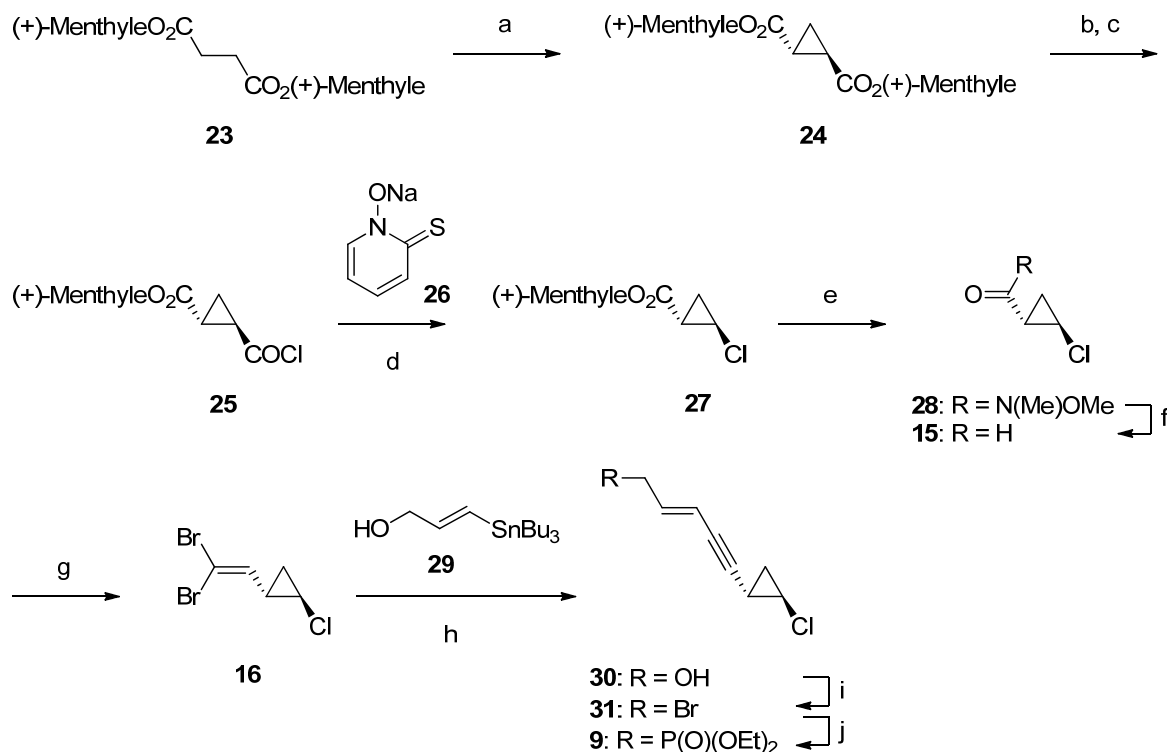


<sup>a</sup> Réactifs et conditions réactionnelles: (a)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , 90 °C, 80%; (b) **18**,  $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2 \cdot \text{DME}$ , 34%, 97% *ee*; (c) i)  $\text{DMSO}$ ,  $\text{ClCOCOCl}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -60 °C; alcool;  $\text{Et}_3\text{N}$ . ii)  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{CHI}_3$ ,  $t\text{BuOK}$ , 68%; (d) i)  $t\text{BuOK}$ , -78 à -50 °C, THF, 30 min. ii) vinylboronate (**21**),  $\text{PdCl}_2 \cdot (\text{MeCN})_2$ ,  $\text{MeONa}$ , THF, 65 °C, 50%.

Dans le but d'obtenir le même précurseur cyclopropane **9**, le groupe d'Evans a utilisé la cyclopropanation de Simmons-Smith diastéréosélective du chloroalcène **36** pour générer le chlorocyclopropane énantioenrichi **37** (Schéma 4). Après la déprotection du cétal cyclohexylidène et le clivage oxydatif du diol correspondant, l'aldéhyde **15** a été soumis à une réaction d'oléfination en présence de l'ylure de phosphonium dibromé. L'alcène **16** a

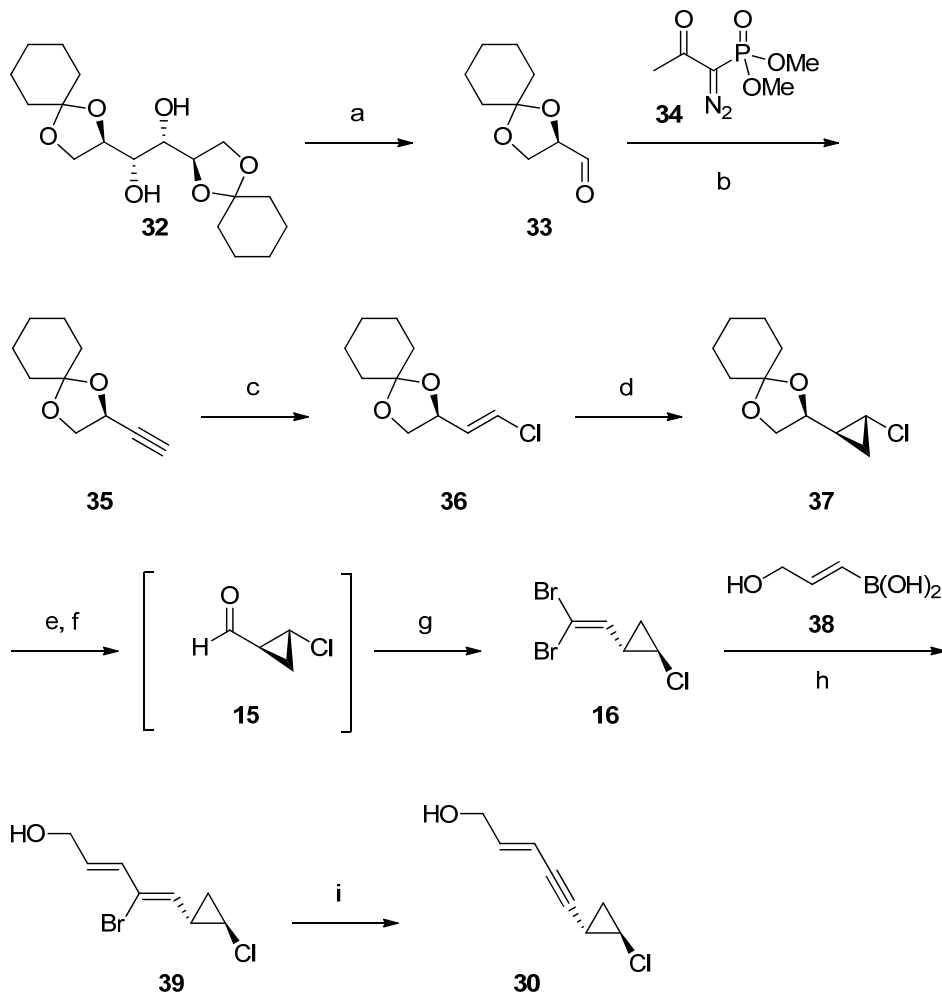
par la suite été impliqué dans une réaction de couplage croisé de Suzuki avec l'acide boronique **38**, pour mener à la formation du produit **39**. Enfin, le précurseur **30** de l'allylphosphonate **9** a été généré à partir de **39** par la réaction d'élimination à l'aide de DBU.

**Schéma 3.** Approche synthétique du groupe de Trost pour la génération de l'unité chlorocyclopropane **9**



<sup>a</sup> Réactifs et conditions réactionnelles: (a) LiTMP, BrCH<sub>2</sub>Cl, THF, -78 °C, 87%, 99 :1 rd; (b) NaOH 5 M, *i*PrOH, 70 °C, 92%; (c) SOCl<sub>2</sub>, tp, 97%; (d) i. **26**, DMAP, CCl<sub>4</sub>, *n*Bu<sub>4</sub>NI, tp. ii. AIBN, reflux, 60%; (e) MeNHOMe•HCl, *i*PrMgCl, THF, -20 °C, 99%; (f) DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C; (g) PPh<sub>3</sub>, CBr<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 80% (sur deux étapes); (h) **29**, Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>•CHCl<sub>3</sub>, tris(4-methoxyphenyl)phosphine, DIPEA, DMF, 80 °C, 66%; (i) PPh<sub>3</sub>, CBr<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -40 °C, 90%; (j) P(OEt)<sub>3</sub>, 100 °C, 93%.

**Schéma 4.** Approche synthétique du groupe d'Evans pour la génération de l'unité chlorocyclopropane **30**



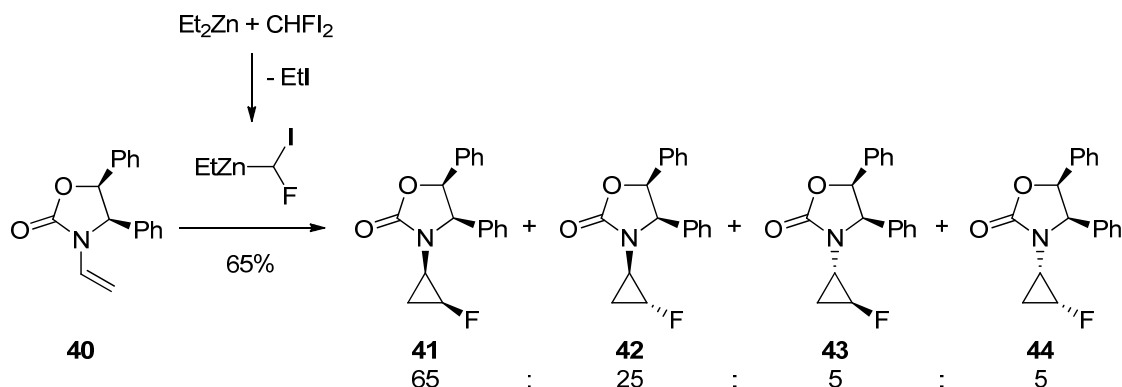
<sup>a</sup> Réactifs et conditions réactionnelles: (a)  $\text{KIO}_4$ ,  $\text{KHCO}_3$ , THF/ $\text{H}_2\text{O}$ , tp; (b) **34**,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, tp, 94% (sur 2 étapes); (c) i.  $\text{Thexyl}_2\text{BH}$ , THF, -15 à 0 °C. ii.  $\text{CuCl}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , HMPA, THF, 0 à 70°C, 70%, >20 :1 *E*:*Z*;  $\text{BrCH}_2\text{Cl}$ , THF, -78 °C, 87%, 99 :1 rd; (d)  $\text{Et}_2\text{Zn}$ ,  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{I}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , tp, 82%, >50 :1 dr; (e) Résine Dowex, MeOH, tp, 84%; (f)  $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , tp; (g)  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{CBr}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , tp, 94% (sur 2 étapes). (h)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{TIOEt}$ , THF/ $\text{H}_2\text{O}$ , 85%; (i) DBU, PhMe, 110 °C, 91%.

### 1.3 Autres méthodes d'halogénocyclopropanation stéréosélective

La grande majorité des cyclopropanes monohalogénés d'origine naturelle ou synthétique recensés dans la littérature et présentant une activité biologique sont sous forme énantiomériquement enrichie.<sup>23</sup> Comme il est possible de le constater avec les synthèses totales de la callipeltoside A mentionnées précédemment, il serait avantageux de disposer de méthodes d'halogénocyclopropanation stéréosélectives et générales pour accéder à ces produits avec moins d'étapes. Il y a toutefois très peu de telles méthodologies rapportées dans la littérature et elles reposent presque toutes sur l'halogénocyclopropanation de Simmons-Smith diastéréosélective employant un carbénoïde  $\alpha$ -substitué et un alcène chiral.

La fluorocyclopropanation diastéréosélective du (4*R*,5*S*)-4,5-diphényl-3-vinyl-2-oxazolidinone **40** avec le carbénoïde de zinc  $\alpha$ -fluoré EtZnCHIF, généré par l'échange d'alkyle entre le diéthylzinc et le fluorodiiodométhane, a été réalisée par le groupe de Terashima (Schéma 5).<sup>24</sup> Bien que la diastéréosélectivité faciale (**41** + **42** / **43** + **44**) soit bonne (9:1), la sélectivité *cis:trans* (**41** + **44** / **42** + **43**) est plutôt faible (2:1).

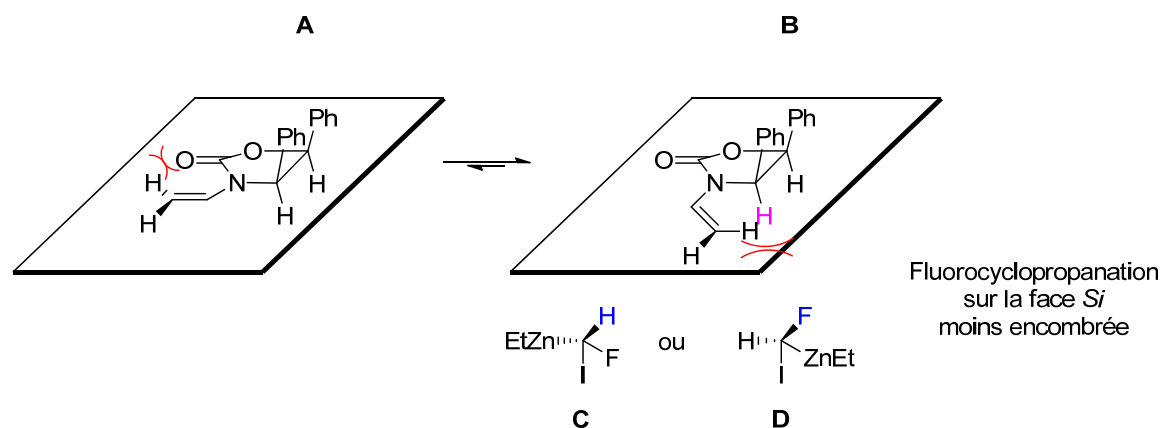
**Schéma 5.** Fluorocyclopropanation diastéréosélective



Le modèle pour expliquer la stéréosélectivité de cette réaction est illustré dans le Schéma 6. Les deux conformations réactives probables sont celles où les orbitales  $\pi$  du groupe vinyle sont en conjugaison maximale avec le doublet libre de l'atome d'azote. Toutefois, la conformation A comporte une interaction stérique déstabilisante entre le groupe C=O et un atome d'hydrogène du groupe vinyle. La fluorocyclopropanation

s'effectue alors sur la face inférieure moins encombrée du conformère B. La faible sélectivité *cis:trans* s'expliquerait quant à elle par l'encombrement stérique similaire entre l'atome de fluor ou d'hydrogène (Schéma 6, en bleu) des deux conformations réactionnelles du carbénoïde de zinc monofluoré (Schéma 6, C et D) et l'atome d'hydrogène (Schéma 6, en fushia) porté par l'auxiliaire chiral. En effet, bien que le rayon atomique du fluor (0,50 Å) soit le double de celui de l'hydrogène (0,25 Å),<sup>25</sup> il demeure que l'encombrement stérique occasionné par l'atome d'hydrogène de l'auxiliaire chiral est plutôt faible et ne permet donc pas de discriminer significativement entre les deux conformations du carbénoïde de zinc monofluoré.

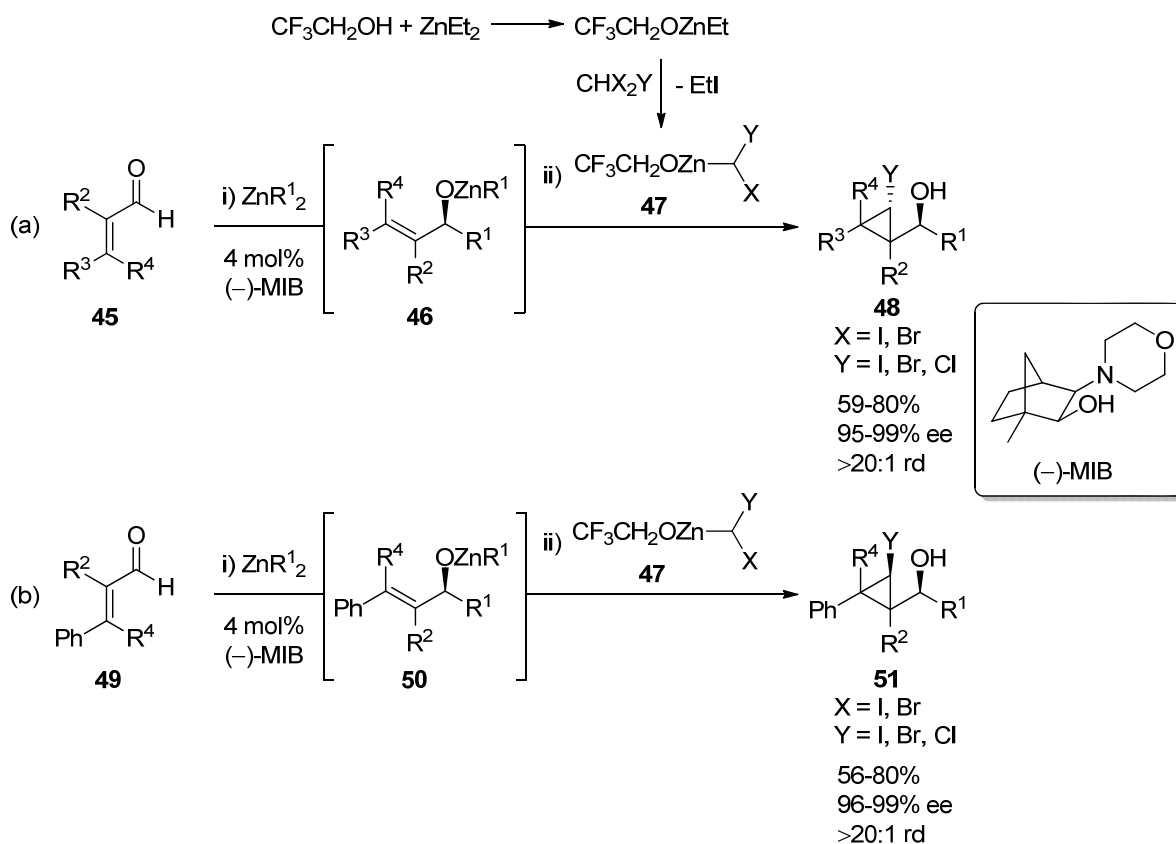
**Schéma 6.** Modèle expliquant la diastéréosélectivité de la fluorocyclopropanation



Le groupe de Walsh a mis au point une réaction en tandem d'addition énantiosélective d'un réactif alkylzincique sur un aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé **45** à l'aide du ligand chiral (-)-MIB développé par Nugent,<sup>26</sup> suivie par une halogénocyclopropanation diastéréosélective de l'alkoxyde de zinc allylique énantioenrichi **46** (Schéma 7).<sup>27</sup> Le carbénoïde de zinc  $\alpha$ -halogéné  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OZnCHXY}$  **47**, dérivé du  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{Et}_2\text{Zn}$  et de l'haloforme  $\text{CHX}_2\text{Y}$ , a été sélectionné en raison de sa réactivité supérieure par rapport aux carbénoïdes  $\text{EtZnCHXY}$  et  $\text{IZnXHXXY}$ . En effet, une conversion incomplète était observée avec ces carbénoïdes moins électrophiles. Fait intéressant, lorsque la réaction en tandem a été réalisée avec des aldéhydes de type *trans*-cinnamaldéhyde **49**, une inversion de la

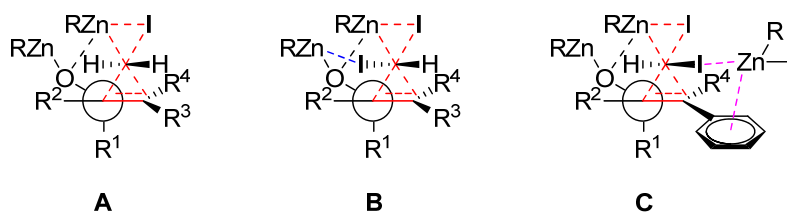
configuration absolue a été observée au niveau du carbone portant l'halogène (Schéma 7, (b)). Le modèle stéréochimique pour l'halogénocyclopropanation de Walsh est illustré à la Figure 4. La réaction de Simmons-Smith est une réaction qui procède par un état de transition de type papillon (traits pointillés rouges, Figure 4, A). Cette réaction est stéréospécifique dans le sens où la stéréochimie relative des substituants présents sur l'alcène de départ est conservée dans le produit cyclopropané.<sup>28</sup> Lorsque des alcools allyliques présentant un centre chiral en position  $\alpha$  de l'oxygène sont utilisés dans la réaction de Simmons-Smith, la conformation favorisée est celle où la tension allylique-1,3 est minimisée. L'alkoxyde de zinc peut alors se coordiner au carbénoïde de zinc et diriger la cyclopropanation sur l'une des deux faces diastéréotopiques de l'alcène.<sup>29</sup> Walsh a proposé que dans le cas de l'halogénocyclopropanation d'alkoxydes de zinc **46** ne présentant pas de substituants aromatiques, il y a complexation de l'halogène qui ne participe pas à l'état de transition papillon avec l'atome de zinc de l'alkoxyde (traits pointillés bleus, Figure 4, B). Ceci favoriserait la formation du diastéréoisomère **48** où l'halogène et le groupe alcool ont une configuration relative *cis*.

**Schéma 7.** Réaction en tandem d'addition énantiosélective d'un réactif dialkylzincique à un aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé suivie de l'halogénocyclopropanation diastéréosélective



Toutefois, lorsqu'un substrat de type *trans*-cinnamaldéhyde est utilisé, Walsh et ses collaborateurs proposent qu'une interaction  $\pi$ -Zn de concert avec une coordination X-Zn viendraient favoriser la formation du diastéréoisomère *trans* **51** (traits pointillés fushias, Figure 4, C).



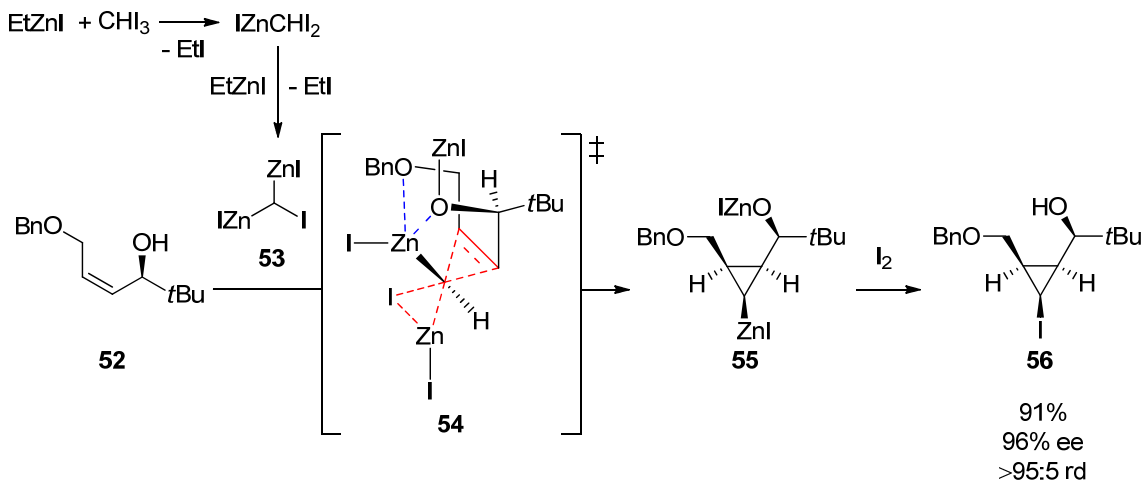


**Figure 4.** Modèle stéréochimique pour l’halogénocyclopropanation de Walsh

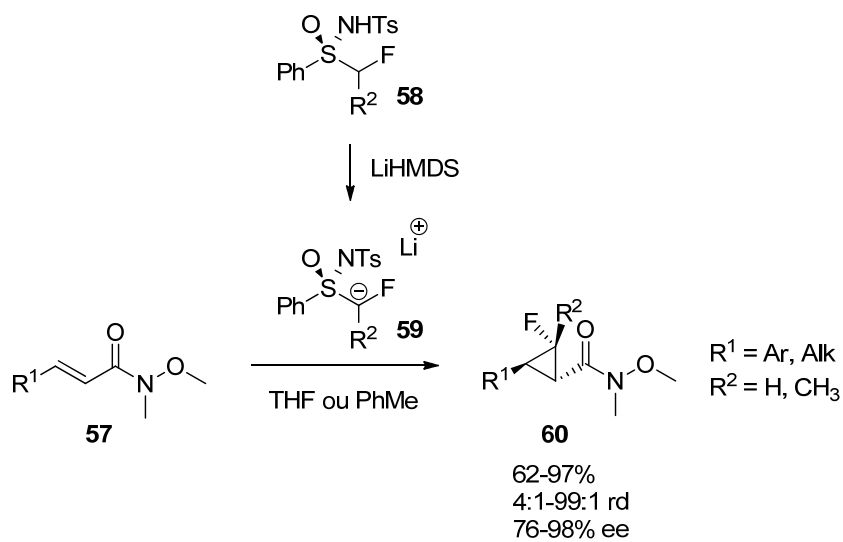
Une méthode indirecte pour accéder aux iodocyclopropanes, tels que **56**, implique la zinciocyclopropanation diastéréosélective de l’alcool allylique énantioenrichi **52** suivie du traitement du zinciocyclopropane **55** avec de l’iode moléculaire (Schéma 8). Cette méthodologie développée par Alexandre Gagnon et Jean-François Marcoux du groupe Charette implique l’utilisation d’un carbénoïde *gem*-dizincique  $(\text{IZn})_2\text{CHI}$  **53** généré par un échange d’alkyle entre le carbénoïde  $\alpha$ -iodozincique  $\text{IZnCHI}_2$  et l’iodoéthylzinc. Le conformère ayant la tension allylique-1,3 minimale serait favorisé et l’alkoxyde de zinc ainsi que l’éther benzylique viendraient se coordonner (**54**, traits pointillés bleus) à l’atome de zinc n’étant pas impliqué dans l’état de transition papillon (**54**, traits pointillés rouges). Cette complexation gouvernerait la diastéréosélectivité de la réaction de zinciocyclopropanation, formant ultimement l’iodocyclopropane **56**, dans lequel l’atome d’iode et la chaîne portant le groupe *tert*-butyle ont une configuration relative *cis*.

Enfin, le groupe de Hu a tout récemment élaboré une méthodologie de monofluorocyclopropanation énantiosélective par la voie d’une réaction de fermeture de cycle induite par une addition de Michael (MIRC) impliquant l’addition de l’anion chiral **59** du (*R*)-*N*-tosyl-*S*-phenylsulfoximine **58** à des amides de Weinreb  $\alpha,\beta$ -insaturés **57** (Schéma 9).<sup>30</sup> Cette méthode est le premier exemple de monofluorocyclopropanation de composés éthyléniques donnant des énantiosélectivités élevées.

**Schéma 8.** Zinciocyclopropanation diastéréosélective de l'alcool allylique énantioenrichi **52** suivie du traitement du zinciocyclopropane à l'iode moléculaire



**Schéma 9.** Méthodologie de monofluorocyclopropanation énantiosélective par la voie d'une réaction de fermeture de cycle induite par une addition de Michael



## 1.4 Réactivité des monohalogénocyclopropanes

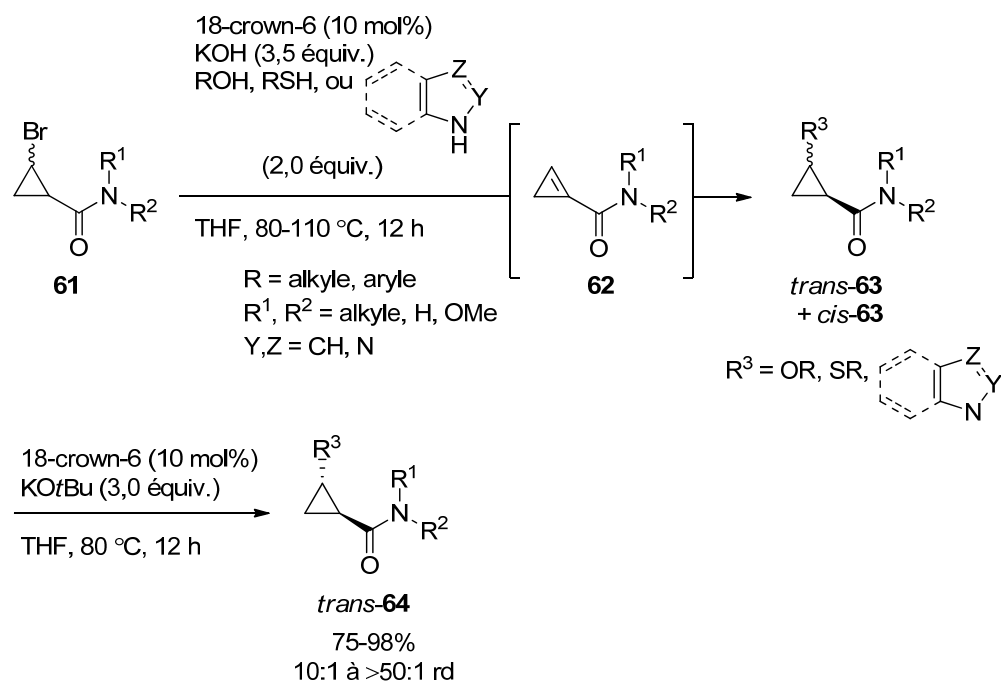
Les monohalogénocyclopropanes sont également intéressants du point de vue de leur utilité synthétique. En effet, les échanges lithium-iodure et lithium-brome des monohalogénocyclopropanes s'effectuent avec rétention totale de la configuration. Les cyclopropyllithiums ainsi formés peuvent être traités avec des électrophiles tels que  $\text{Br}_2$ ,  $\text{I}_2$ ,  $\text{CO}_2$ ,  $\text{MeO}_2\text{CCl}$  et  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$  afin de générer les cyclopropanes fonctionnalisés.<sup>31,32</sup>

Une transmétallation au zinc est également possible avec les cyclopropyllithiums et l'intermédiaire généré peut ensuite participer à un couplage croisé de Negishi avec des halogénures d'aryle et d'alcényle.<sup>33</sup> Par ailleurs, le groupe de Knochel a développé des conditions pour effectuer l'échange magnésium-iodure d'iodocyclopropanes à l'aide du chlorure d'isopropylmagnésium avec rétention totale de configuration. Les cyclopropylmagnésiens ainsi obtenus peuvent ensuite être traités avec des électrophiles ou bien soumis à la transmétallation au zinc, suivie par un couplage croisé de Negishi avec des halogénures d'aryle.<sup>34</sup> Les iodocyclopropanes ont aussi été utilisés dans des couplages croisés de Suzuki-Miyaura à titre de partenaires électrophiles avec des esters ou acides boroniques comportant un groupe aryle, alcényle ou cyclopropyle, selon les méthodologies développées par le groupe Charette et celui de Pietruszka.<sup>35</sup> De façon analogue, le couplage croisé de Sonogashira avec des iodocyclopropanes a été décrit par Cossy et ses collaborateurs.<sup>36</sup>

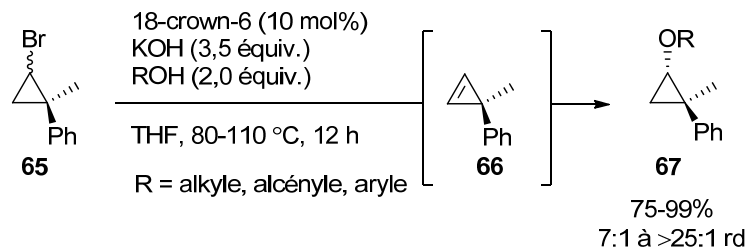
Enfin, le groupe de Rubin a récemment effectué la substitution nucléophile formelle de bromocyclopropanes avec des diastéréosélectivités élevées.<sup>37</sup> Ces réactions misent sur l'élimination-1,2 menant à la formation d'intermédiaires cyclopropènes, suivie d'une addition de nucléophiles sur ces derniers. La diastéréosélectivité de cette addition repose sur trois stratégies : l'épimérisation de carboxamides énolisables menant au produit thermodynamiquement favorisé, le contrôle stérique par la présence de groupements encombrés sur le cyclopropène et l'effet directeur d'un groupe carboxylate ou carboxamide pouvant complexer le nucléophile.

Le premier effet pouvant contrôler la diastéréosélectivité de la réaction est illustré au Schéma 10 avec l'addition des anions dérivés d'alcools, de thiols ou d'azoles au cyclopropène **62** formé à partir du bromocyclopropane **61**. Ainsi, le mélange de stéréoisomères est épimérisé de façon à favoriser la formation du diastéréoisomère *trans*, plus stable thermodynamiquement. Le contrôle stérique de la diastéréosélectivité lors de l'addition d'alkoxydes au cyclopropène 3,3-disubstitué **66** est montré au Schéma 11. Ainsi, le nucléophile attaque la face la moins encombrée du cyclopropène comportant un groupe méthyle.

**Schéma 10.** Substitution nucléophile formelle de bromocyclopropanes reposant sur l'épimérisation menant au produit thermodynamiquement favorisé

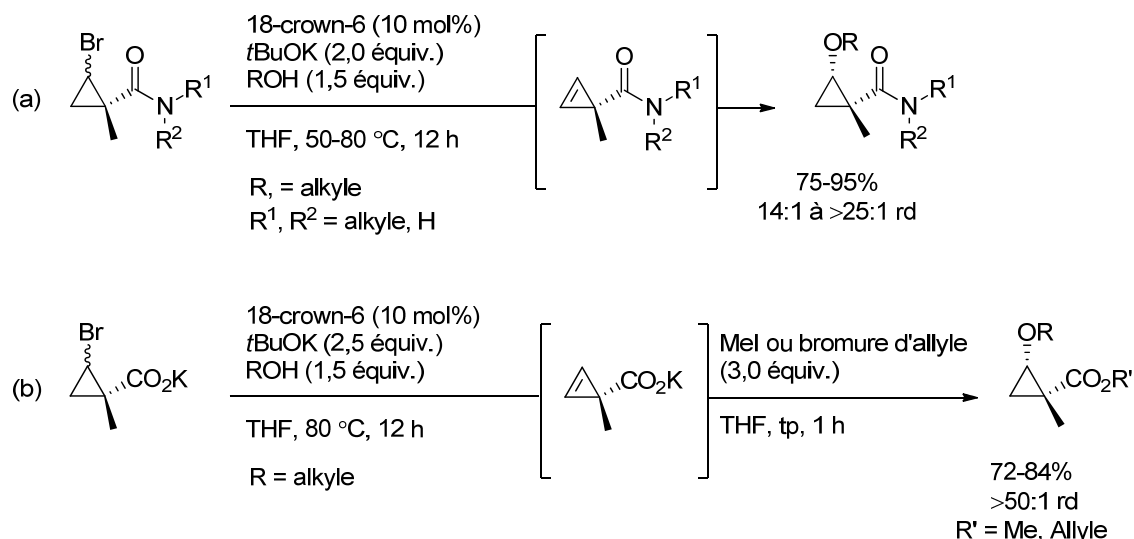


**Schéma 11.** Substitution nucléophile formelle de bromocyclopropanes reposant sur l'épimérisation menant au produit thermodynamiquement favorisé



Enfin, le Schéma 12 décrit le contrôle de la diastéréosélectivité régi par la complexation d'un groupement directeur, soit une fonctionnalité carboxamide (Schéma 12, (a)) ou carboxylate (Schéma 12, (b)), à l'alkoxyde de potassium.

**Schéma 12.** Substitution nucléophile formelle de bromocyclopropanes reposant sur la présence d'un groupe directeur venant complexer le nucléophile



En somme, les monohalogénocyclopropanes énantioenrichis sont présents chez de nombreuses molécules possédant des propriétés biologiques intéressantes et aussi dans plusieurs produits naturels. Toutefois, il existe un nombre limité de méthodologies pour leur synthèse directe par la voie d'halogénocyclopropanations asymétriques. Le chapitre suivant relate nos efforts pour l'halogénocyclopropanation stéréosélective à l'aide de carbénoïdes de zinc  $\alpha$ -halogénés. De plus, la fonctionnalisation d'unités iodocyclopropanes

sera discutée, de même que les aspects mécanistiques de la formation et la réactivité de carbénoïdes de zinc  $\alpha$ -halogénés. Enfin, les méthodologies pour la chloro- et la fluorocyclopropanation énantiosélective seront présentées.

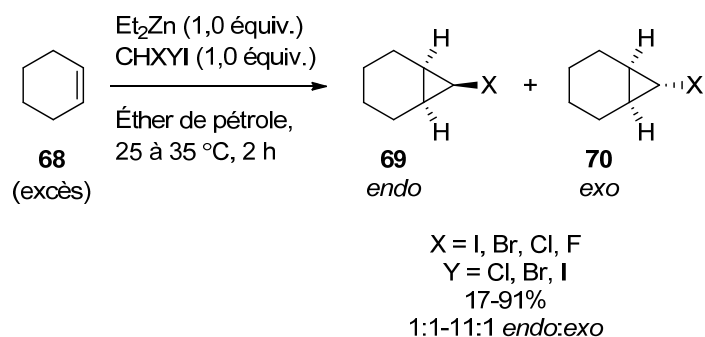
# CHAPITRE 2 :

## Monohalogénocyclopropanations stéréosélectives d'alcools allyliques

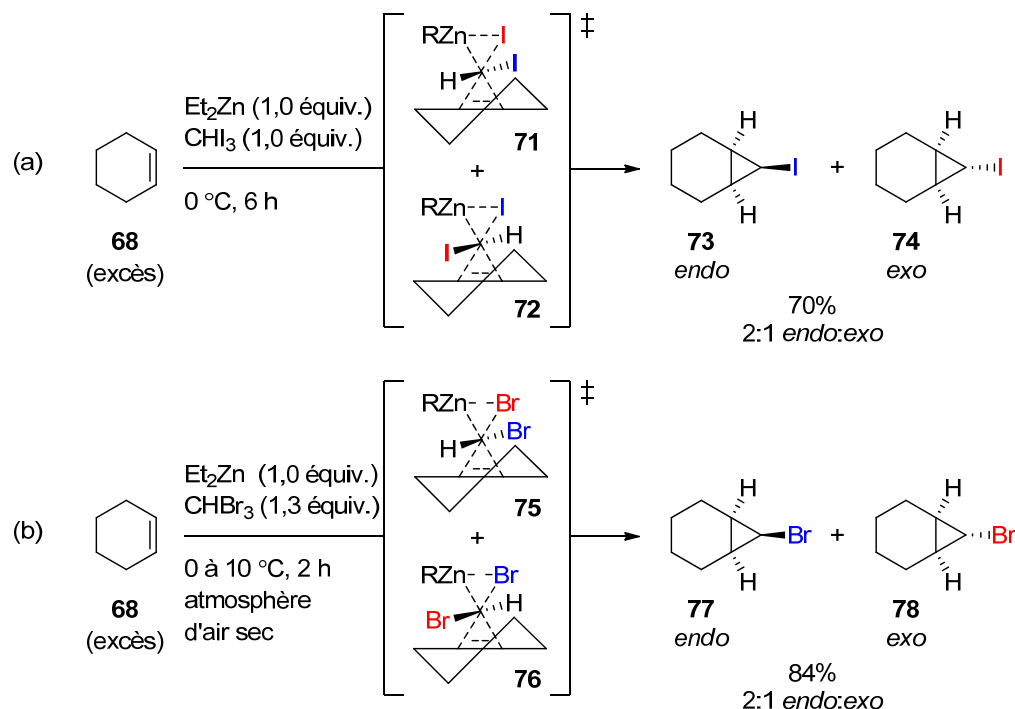
### 2.1 Introduction

Le groupe de Furukawa a apporté une contribution importante au domaine des halogénocyclopropanations en démontrant que des carbénoïdes de zinc  $\alpha$ -halogénés peuvent être synthétisés à partir du diéthylzinc et d'un polyhalométhane.<sup>38</sup> Ainsi, de nombreux 7-halogénonorcaranes (**69** et **70**) ont été synthétisés à partir du cyclohexène et de ces carbénoïdes, avec dans certains cas une bonne diastéréosélectivité en faveur de l'isomère *endo* (Schéma 13).

**Schéma 13.** Réactions d'halogénocyclopropanation effectuées par Furukawa



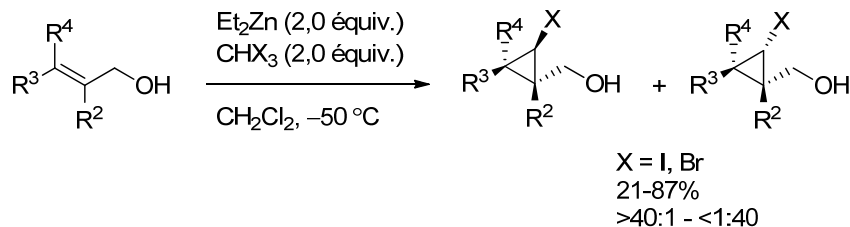
De leur côté, Miyano et Hashimoto ont optimisé les réactions d'iodo- et de bromocyclopropanation d'alcènes à l'aide des carbénoïdes de zinc  $\alpha$ -halogénés dérivés de l'iodoforme et du bromoforme, respectivement (Schéma 14).<sup>39</sup> Une diastéréosélectivité de 2:1 favorisant les isomères *endo* **73** et **77** a été observée lors de l'halogénocyclopropanation du cyclohexène. La stéréosélectivité de ces réactions peut être rationalisée par la formation d'interactions de van der Waals entre l'atome d'halogène n'étant pas impliqué dans les états de transition papillon **71** et **75** (en bleu) et les substituants alkyles de l'alcène.<sup>40</sup>

**Schéma 14.** Réactions d'halogénocyclopropanation réalisées par Hashimoto et Miyano

Le présent chapitre relate la mise au point d'une version énantio- et diastéréosélective des réactions d'halogénocyclopropanation développées par Furukawa, Hashimoto et Miyano, suite aux travaux préliminaires d'Alexandre Gagnon portant sur l'iodo- et la bromocyclopropanation diastéréosélective d'alcools allyliques (Schéma 15).<sup>21</sup> En dépit de l'attrait que puisse avoir une telle méthodologie, l'un des défis associés à l'halogénocyclopropanation stéréosélective repose sur la présence de deux conformations réactionnelles des carbénoïdes de zinc  $\alpha$ -halogénés, soulignées en rouge et en bleu au Schéma 14. Nous espérons donc que l'utilisation du ligand chiral dioxaborolane *ent*-**11** puisse conférer une bonne diastéréosélectivité en plus de l'énantiosélectivité à la réaction d'halogénocyclopropanation.

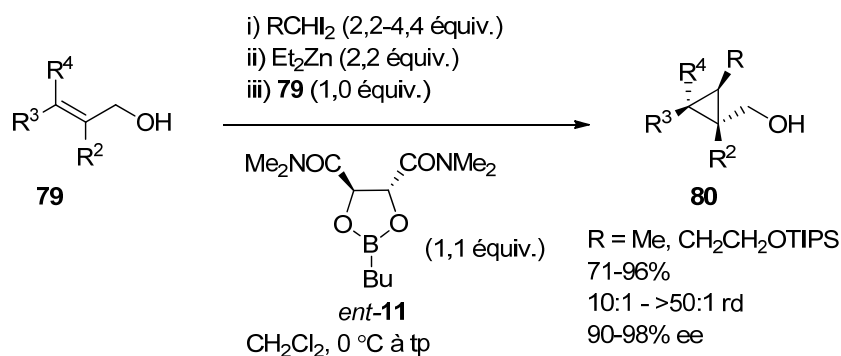


**Schéma 15.** Travaux préliminaires d’Alexandre Gagnon pour l’iodocyclopropanation diastéréosélective d’alcools allyliques



En plus d’être utilisé lors de la cyclopropanation énantiosélective avec les carbénoïdes de zinc de type  $\text{RZnCH}_2\text{I}$ , où  $\text{R} = \text{I, Et ou CH}_2\text{I}$ ,<sup>19</sup> le ligand dioxaborolane *ent*-**11** a mené à d’excellentes stéréosélectivités avec des carbénoïdes de zinc  $\alpha$ -substitués. En effet, les travaux de Jacinthe Lemay du groupe Charette impliquent l’utilisation du carbénoïde dérivé du  $\text{CH}_3\text{CHI}_2$  ou du  $\text{TIPSOCH}_2\text{CH}_2\text{CHI}_2$  et  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (Schéma 16).<sup>41</sup> Une diastéréosélectivité élevée a été observée en faveur du produit cyclopropané **80**, dans lequel le groupe méthyle provenant du carbénoïde  $\alpha$ -substitué et le groupe alcool ont une configuration relative *trans*.

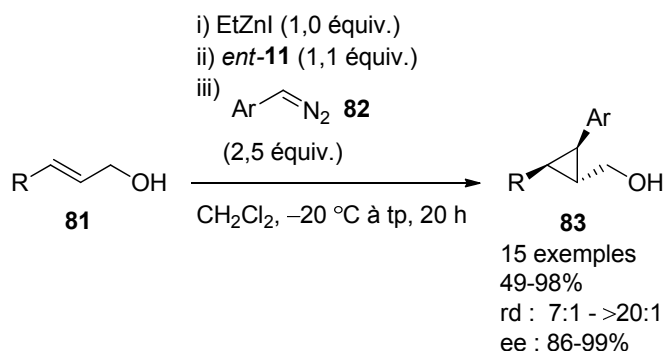
**Schéma 16.** Cyclopropanation stéréosélective à l’aide d’un carbénoïde de zinc  $\alpha$ -substitué portant un groupe alkyle



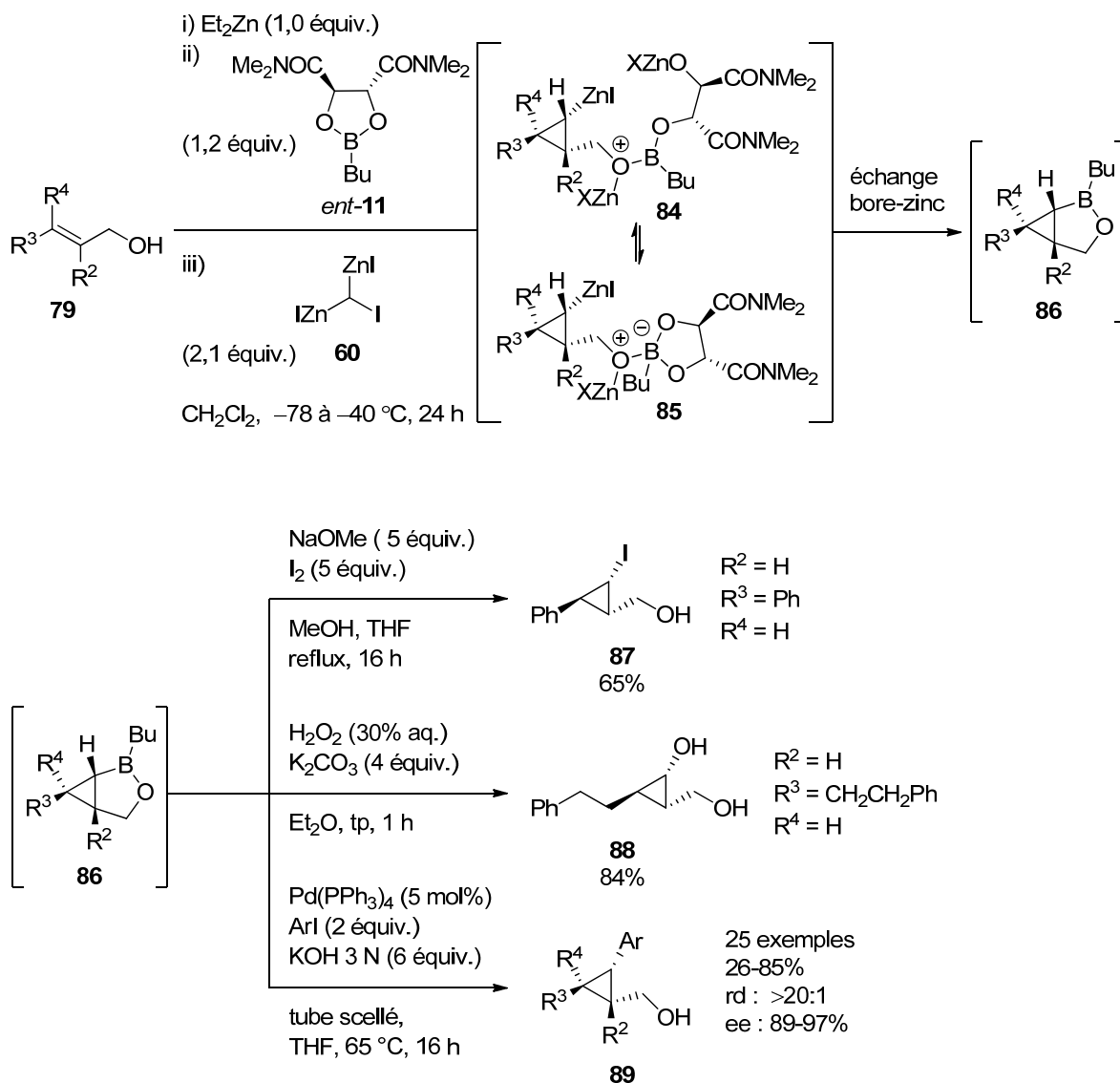
Une autre application du ligand dioxaborolane *ent*-**11** pour la cyclopropanation utilisant un carbénoïde  $\alpha$ -substitué a été réalisée par Sébastien Goudreau du groupe Charette en générant le carbénoïde *in situ* à l’aide de différents aryldiazométhanes (**82**) et de l’iodoéthylzinc (Schéma 17).<sup>42</sup> Cette réaction a mené à la formation énantio- et

diastéréosélective de cyclopropanes 1,2,3-trisubstitués **83** où le groupe aryle issu du carbénoïde de zinc comporte une configuration relative *trans* avec le groupe alcool.

**Schéma 17.** Cyclopropanation stéréosélective à l'aide d'un carbénoïde de zinc  $\alpha$ -substitué portant un groupe phényle généré *in situ*

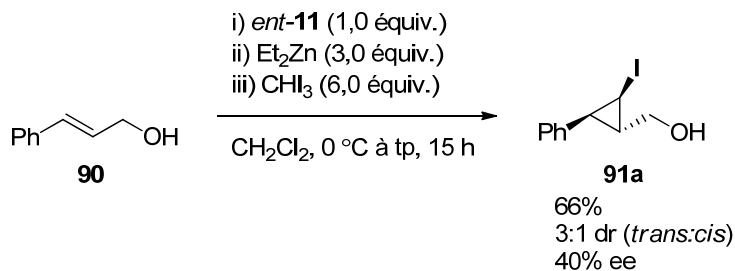


Enfin, Lucie Zimmer du groupe Charette, a mis au point une méthodologie de zinciocyclopropanation énantio- et diastéréosélective d'alcools allyliques à l'aide du ligand dioxaborolane *ent*-**11**.<sup>43</sup> Cette réaction a la particularité de comporter un échange bore-zinc entre la forme ouverte du dioxaborolane et le zinciocyclopropane issu du carbénoïde *gem*-dizincique **60** (intermédiaire **84**, Schéma 18), formant une unité cyclopropylborinate énantioenrichie **86**. Le composé **86** a pu être converti en iodocyclopropane **87** ou en cyclopropanol **88** suite à une réaction d'iodation et d'oxydation, respectivement. D'autre part, le cyclopropylborinate **86** a pu être incorporé dans un couplage croisé de type Suzuki-Miyaura avec des halogénures d'aryle et d'alcényle.

**Schéma 18.** Zinciocyclopropanation énantio- et diastéréosélective d'alcools allyliques

Lucie Zimmer a initié les travaux portant sur l'iodocyclopropanation stéréosélective d'alcools allyliques avec le ligand dioxaborolane (Schéma 19).<sup>44</sup> Ainsi, l'iodocyclopropane **91a**, où l'atome d'iode et le groupe alcool ont une configuration relative *trans* a été formé avec un excès énantiomère de 40%. Ce résultat a ouvert la voie à l'optimisation et au développement d'une nouvelle méthodologie d'iodocyclopropanation stéréosélective, laquelle est le premier objet des travaux de cette thèse.

**Schéma 19.** Résultat préliminaire de Lucie Zimmer pour l'iodocyclopropanation stéréosélective de l'alcool cinnamique



## 2.2 Iodocyclopropanation stéréosélective d'alcools allyliques

### 2.2.1 Optimisation de la réaction

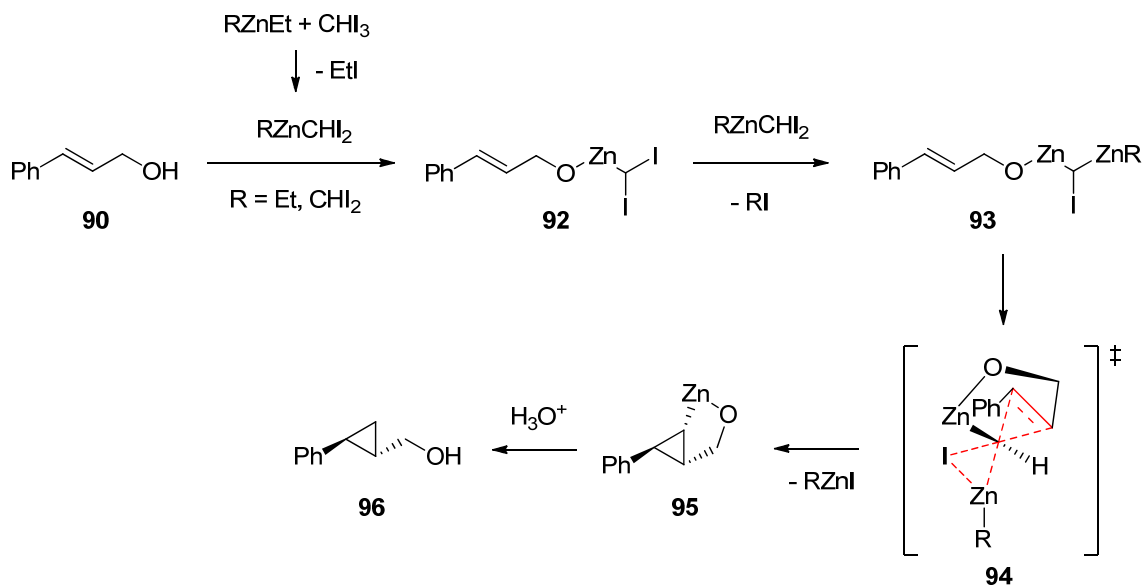
L'étude de la réaction d'iodocyclopropanation de l'alcool cinnamique est décrite au Tableau 1. La première tentative de réaction d'iodocyclopropanation a été effectuée selon les conditions réactionnelles développées par Hashimoto et Miyano<sup>39</sup> (entrée 1) avec un rapport stœchiométrique de 2:1 de  $\text{CHI}_3:\text{Et}_2\text{Zn}$ . Dans ces conditions, un faible rendement pour l'iodocyclopropane **91a** et une diastéréosélectivité modeste en faveur du diastéréoisomère *trans* ont été observés. Il semble que ces conditions provoquent la décomposition rapide du carbénoïde  $\alpha$ -iodozincique. L'observation du cyclopropane disubstitué **96** suggère que l'alkoxyde de zinc **92** forme le carbénoïde *gem*-dizincique **93**, lequel réagit avec l'alcène via une zinciocyclopropanation pour donner ce sous-produit après parachèvement de la réaction (Schéma 20).<sup>45</sup> L'incorporation du ligand dioxaborolane *ent*-**11** a contribué à augmenter de manière significative le rendement isolé et la diastéréosélectivité de la réaction (entrée 2). Un rapport stœchiométrique de 1:1 de  $\text{CHI}_3:\text{Et}_2\text{Zn}$  a mené à une conversion incomplète et à l'observation du cyclopropane disubstitué **96**, suggérant encore une fois l'implication d'une réaction secondaire de zinciocyclopropanation (entrée 3). Enfin, l'utilisation de carbénoïdes de zinc plus électrophiles tels que le  $\text{IZnCHI}_2$  (entrée 4) et le  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OZnCHI}_2$  (entrée 5) n'a pas mené à la formation du produit désiré.

**Tableau 1.** Optimisation de la réaction d'iodocyclopropanation stéréosélective de l'alcool cinnamique

c1ccc(cc1)/C=C/CO **90**
 $\xrightarrow[\text{ii) } \mathbf{90} \text{ (1,0 \u00e9quiv.)}, \text{ } \textit{ent}\text{-}\mathbf{11} \text{ (1,1 \u00e9quiv.)}, \text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{tp, 15 h}]{\text{i) Et}_2\text{Zn (2,2 \u00e9quiv.)}, \text{additif (2,2 \u00e9quiv.)}, \text{CHI}_3 \text{ (x \u00e9quiv.)}}$ 
c1ccc(cc1)[C@H]1C[C@@H]1I **91a**

| entr\u00e9e <sup>a</sup> | CHI <sub>3</sub><br>(x \u00e9quiv.) | additif <sup>b</sup>               | r\u00e9cup. alcool<br>cinnamique<br>(%) <sup>c</sup> | rdt<br><b>91a</b><br>(%) <sup>d</sup> | rd <sup>e</sup> |
|--------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|--|---------------------------------------|-----------------|
| 1 <sup>f,g</sup>         | 4.4                                 | —                                  | ≤2   | 16                                    | 5 : 1           |
| 2                        | 4.4                                 | —                                  | ≤2   | 76                                    | 9 : 1           |
| 3                        | 2.2                                 | —                                  | 14   | 62                                    | 6 : 1           |
| 4                        | 2.2                                 | I <sub>2</sub>                     | ≥98  | —                                     | —               |
| 5                        | 2.2                                 | CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH | ≥98  | —                                     | —               |

<sup>a</sup> Sauf indication contraire, le carb\u00e9no\u00efde de zinc a \u00e9t\u00e9 form\u00e9 par l'addition du Et<sub>2</sub>Zn sans solvant \u00e0 une suspension de CHI<sub>3</sub> dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> \u00e0 temp\u00e9rature ambiante. <sup>b</sup> Une solution de CHI<sub>3</sub> dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a \u00e9t\u00e9 ajout\u00e9e \u00e0 un m\u00e9lange de Et<sub>2</sub>Zn et de l'additif (2.2 \u00e9quiv.) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> \u00e0 temp\u00e9rature ambiante. <sup>c</sup> Rendement RMN <sup>1</sup>H en utilisant le 1,3,5-trim\u00e9thoxybenz\u00e8ne comme standard interne. <sup>d</sup> Rendement RMN <sup>1</sup>H du diast\u00e9roisom\u00e8re *trans* en utilisant le 1,3,5-trim\u00e9thoxybenz\u00e8ne comme standard interne. <sup>e</sup> Le ratio diast\u00e9roisom\u00e9rique a \u00e9t\u00e9 d\u00e9termin\u00e9 par RMN <sup>1</sup>H du brut r\u00e9actionnel. <sup>f</sup> La r\u00e9action a \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9e en l'absence du ligand dioxaborolane *ent*-**11**. <sup>g</sup> La formation du cyclopropane disubstitu\u00e9 **96** a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9e dans ces conditions r\u00e9actionnelles.

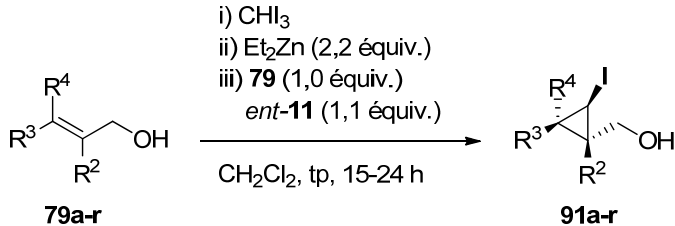

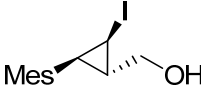
**Schéma 20.** Réaction secondaire menant à la formation du cyclopropane disubstitué **96**

### 2.2.2 Étendue réactionnelle

Les conditions réactionnelles optimales pour l'iodocyclopropanation stéréosélective (Tableau 1, entrée 2) ont été utilisées pour étudier l'étendue de la réaction (Tableau 2). La réaction s'est avérée être hautement énantiosélective et a fait preuve d'une diastéréosélectivité bonne à excellente avec la plupart des alcools allyliques employés. Des rendements isolés synthétiquement utiles du diastéréoisomère *trans* ont été obtenus pour une variété d'alcools allyliques. La stéréochimie relative et absolue de **91e** et des dérivés *O*-3,5-dinitrobenzoyles de **91k**, **91o**, **91p** et **91q** a été déterminée sans ambiguïté par diffraction des rayons X sur des monocristaux de ces composés (Figure 5). Dans tous les cas, le lien C-I a une longueur entre 2,11 et 2,12 Å et les liens C-C des cyclopropanes ont une longueur comprise entre 1,48 et 1,53 Å, soit des valeurs très voisines des valeurs moyennes de la littérature pour les liens C-I et  $C(sp^3)-C(sp^3)$ , respectivement.<sup>46</sup> À la fois les dérivés de l'alcool cinnamique électroniquement riches et pauvres (entrées 1-9), ainsi que ceux comportant des substituants stériquement encombrés sur le noyau aromatique (entrées 2-3), ont été bien tolérés dans la réaction. Les dérivés (*E*)-alkyl-2-propénol primaires ou secondaires ont participé avec succès à l'iodocyclopropanation stéréosélective, bien que la

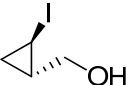
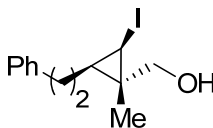
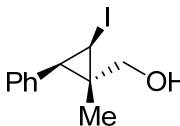
réaction ait dû être effectuée avec une concentration plus élevés, dans ces cas afin d'assurer une conversion complète (entrées 11-16). Les alcools allyliques 2,3-disubstitués ont mené à d'excellentes diastéréo- et énantiosélectivités (entrées 17-18). La réaction est chimiosélective vis-à-vis des alcools allyliques (entrée 10), en plus d'être compatible avec plusieurs fonctionnalités telles que les groupements nitro (entrée 5), les arènes chlorés (entrées 3 et 6), un chlorure d'alkyle (entrée 13) et des éthers de *tert*-butyldiméthylsilyle (entrée 12). L'iodocyclopropanation du (*Z*)-2-hexén-1-ol en présence du dioxaborolane *ent*-**11** donne un mélange 4 :1 de diastéréoisomères, favorisant le produit *trans*, alors que seulement le diastéréoisomère *cis* observé en absence du ligand chiral, illustrant l'effet marqué de ce dernier sur la diastéréosélectivité de la réaction (entrée 15). Dans tous les cas, les diastéréoisomères ont pu être séparés par simple chromatographie sur colonne, l'isomère *cis* étant moins polaire que l'isomère *trans*. Il est à noter que l'iodocyclopropanation stéréosélective de l'alcool cinnamique a pu être réalisée sur une échelle de 10 mmol sans apporter de changement à la méthode A (Tableau 2), donnant l'isomère *trans* **91a** avec un rendement isolé de 64%, un rapport diastéréoisomérique de 9:1 et un excès énantiomère de 96%.

**Tableau 2.** Étendue réactionnelle de la réaction d'iodocyclopropanation stéréosélective d'alcools allyliques

| <div style="text-align: center;">  </div> |   |                      |                      |                 |                     |    |
|---|---|----------------------|----------------------|-----------------|---------------------|----|
| entrée  | produit   | méthode <sup>a</sup> | rdt (%) <sup>b</sup> | rd <sup>c</sup> | ee (%) <sup>d</sup> |    |
| 1   |  | <b>91a</b>           | A                    | 66              | 9:1                 | 98 |
| 2   |  | <b>91b</b>           | B                    | 73              | 18:1                | 98 |

|                 |  |            |   |    |      |                 |
|-----------------|--|------------|---|----|------|-----------------|
| 3               |  | <b>91c</b> | A | 81 | 12:1 | 98              |
| 4               |  | <b>91d</b> | A | 70 | 7:1  | 96              |
| 5 <sup>e</sup>  |  | <b>91e</b> | B | 64 | 7:1  | 97              |
| 6               |  | <b>91f</b> | A | 69 | 9:1  | 98              |
| 7               |  | <b>91g</b> | A | 55 | 7:1  | 98              |
| 8               |  | <b>91h</b> | A | 70 | 11:1 | 98              |
| 9               |  | <b>91i</b> | A | 74 | 6:1  | 96              |
| 10              |  | <b>91j</b> | B | 53 | 5:1  | 98              |
| 11              |  | <b>91k</b> | B | 66 | 5:1  | 96              |
| 12              |  | <b>91l</b> | B | 63 | 5:1  | 96 <sup>f</sup> |
| 13              |  | <b>91m</b> | B | 59 | 6:1  | 95              |
| 14              |  | <b>91n</b> | B | 67 | 4:1  | 95              |
| 15 <sup>g</sup> |  | <b>91o</b> | B | 42 | 4:1  | 99              |

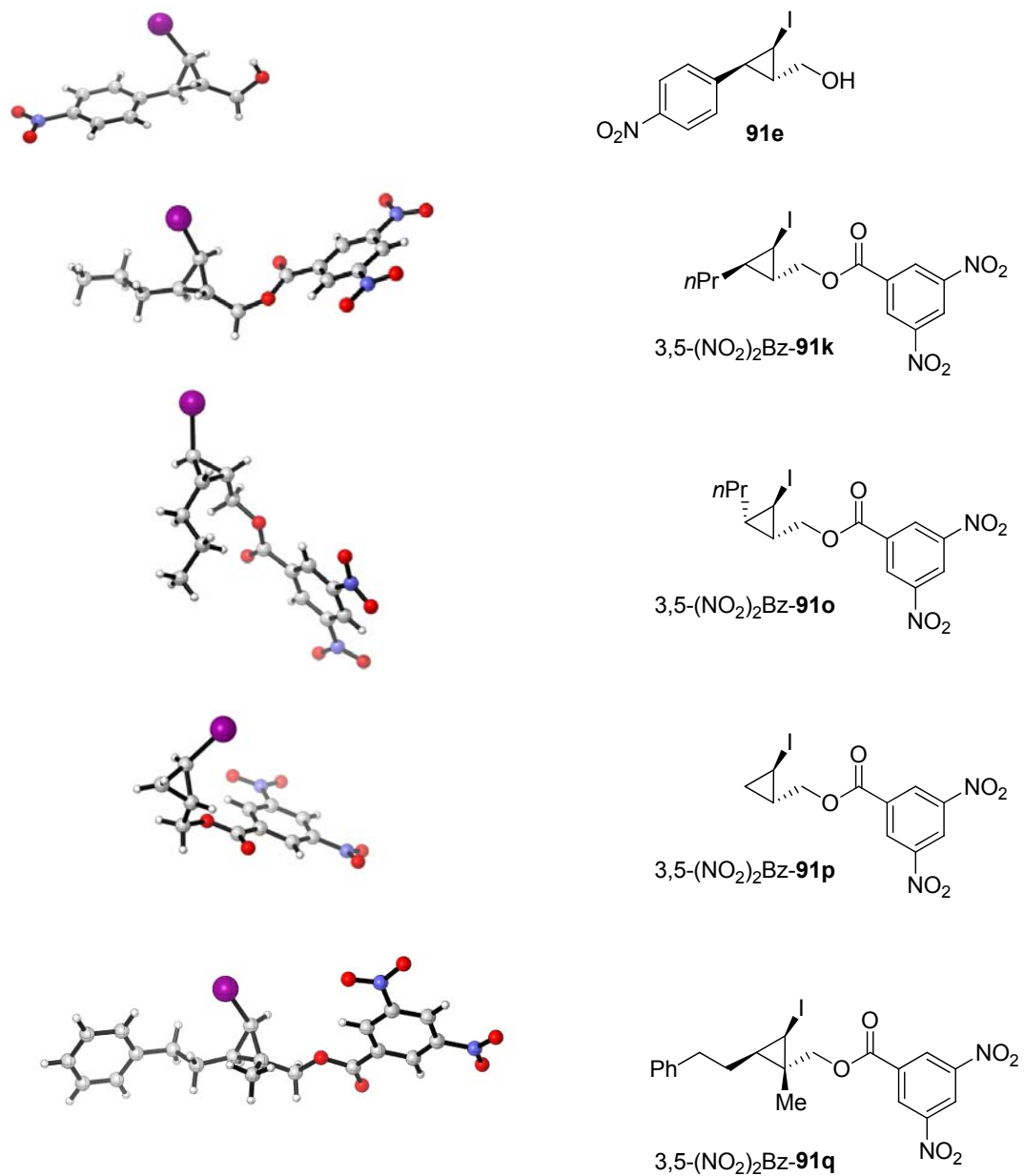


|    |   |            |   |    |       |    |
|----|---|------------|---|----|-------|----|
| 16 |  | <b>91p</b> | B | 46 | 8:1   | 90 |
| 17 |  | <b>91q</b> | B | 65 | 16:1  | 91 |
| 18 |  | <b>91r</b> | A | 68 | ≥20:1 | 93 |

<sup>a</sup> Méthode A: 0.1 M dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tp, 15 h. Méthode B: 0.2 M dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tp, 24 h. <sup>b</sup> Rendement isolé du diastéréoisomère *trans*. <sup>c</sup> Déterminé par RMN <sup>1</sup>H à partir du brut réactionnel. <sup>d</sup> ee déterminé par GC ou SFC sur une phase stationnaire chirale. <sup>e</sup> Rendement après dihydroxylation pour éliminer les traces d'alcool allylique. <sup>f</sup> ee déterminé par SFC sur une phase stationnaire chirale après déprotection. <sup>g</sup> Le diastéréoisomère *cis* a été formé exclusivement lorsque la réaction a été effectuée sans le ligand dioxaborolane *ent*-**11**.

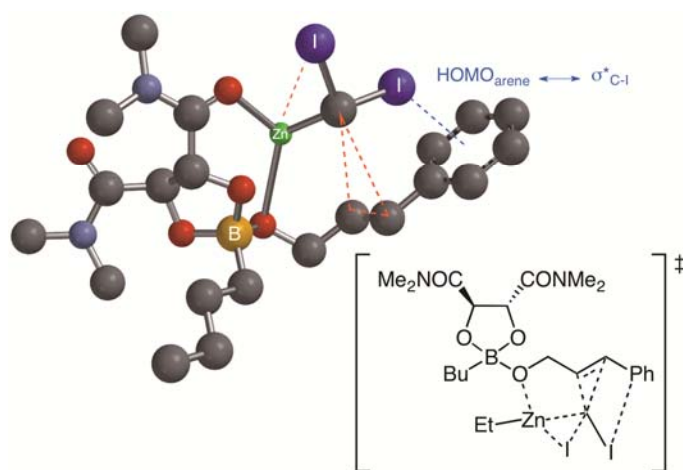
### 2.2.3 Considérations mécanistiques

Le modèle proposé pour l'état de transition de la réaction d'iodocyclopropanation stéréosélective en présence du ligand dioxaborolane *ent*-**11** est présenté à la Figure 6. Ce modèle est inspiré de celui qui a été proposé par Hélène Juteau lors de ses travaux de maîtrise et par Hélène Lebel lors de ses travaux de doctorat.<sup>47</sup> Lorsque l'alcool cinnamique est traité au diéthylzinc, il y a formation d'un alkoxyde de zinc qui réagit avec le dioxaborolane pour produire un complexe ate. Ce dernier adopte vraisemblablement sa conformation la plus stable, à savoir celle où la tension allylique 1,3 est minimisée. De plus, les liens B-O et CC sont antipériplanaires de même que les liens C-O et C=C.



**Figure 5.** Structures cristallographiques de **91e** et des dérivés 3,5-dinitrobenzoyles de **91k**, **91o**, **91p** et **91q**.

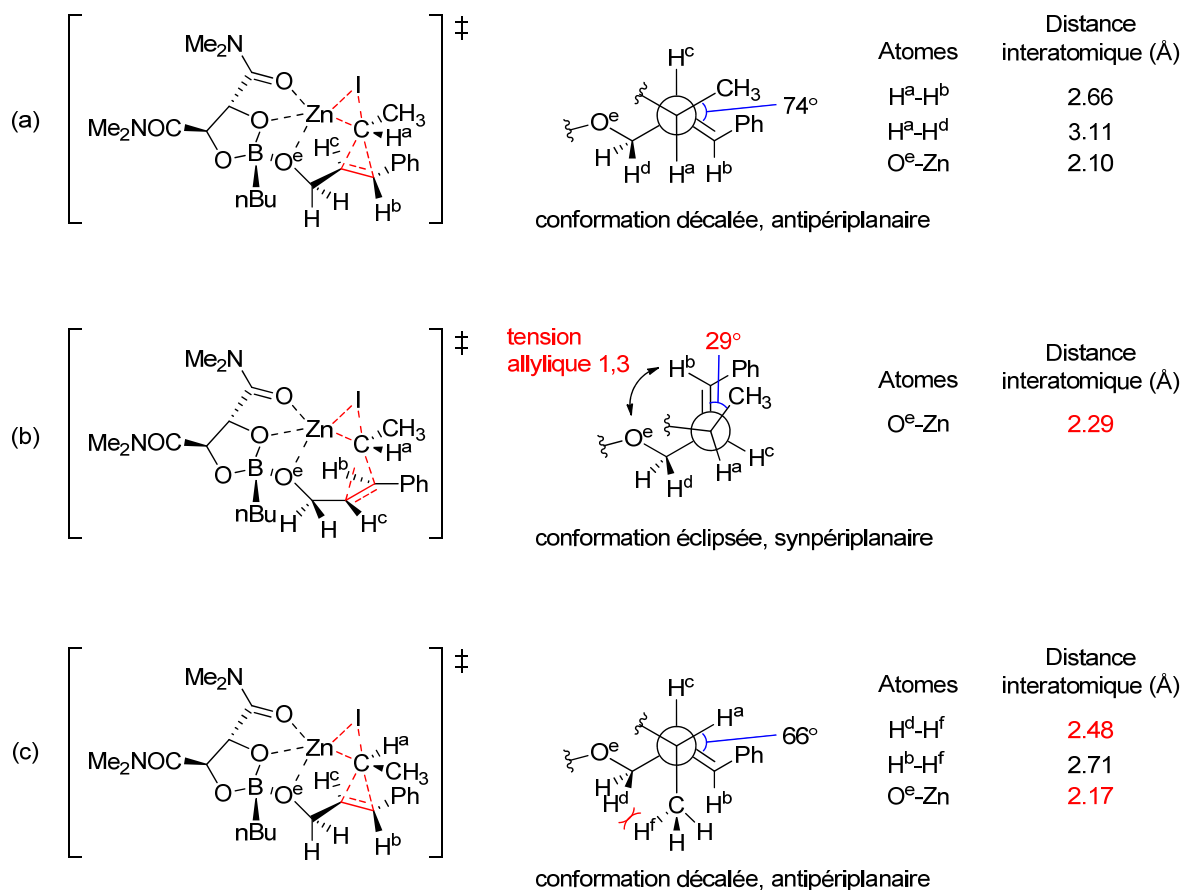
Le groupement *n*-butyle, plus encombré stériquement, occupe une position pseudo-équatoriale alors que l'alkoxyde de zinc est en position pseudo-axiale. L'atome de zinc est complexé à la fois par l'oxygène de l'éther allylique et par le carbonyle du groupement amide afin de diriger le carbénoïde de zinc vers une des deux faces diastéréotopiques du complexe. Il est généralement admis que lors de la cyclopropanation de Simmons-Smith, l'orbitale  $\sigma^*_{C-I}$  doit participer à un recouvrement orbitalaire avec l'orbitale  $\pi_{C-C}$  et doit donc être parallèle à cette dernière.<sup>48,29a</sup> Des deux conformères réactionnels répondant à un tel critère (se référer au Schéma 14 (a) : les états de transition **71** et **72** sont constitués des deux conformères réactionnels du carbénoïde  $RZnCHI_2$ ), celui comportant un atome d'iode *trans* au groupement stériquement encombré dioxaborolane-alkoxyde conduirait au diastéréoisomère majoritaire.



**Figure 6.** Modèle de l'état de transition de l'iodocyclopropanation de l'alcool cinnamique-*E* en présence du ligand dioxaborolane *ent*-**11**

Les calculs DFT réalisés récemment par Yu et ses collaborateurs sur la cyclopropanation stéréosélective impliquant le ligand dioxaborolane *ent*-**11** et un carbénoïde de zinc substitué ((*E*)- $PhCH=CHCH_2OZnCH(Me)I$ ) corroborèrent le modèle d'état de transition présenté à la Figure 6 (Figure 7).<sup>49,41</sup> Ainsi, ils ont noté que la minimisation de trois formes de tension dans l'état de transition menait à l'énantiomère observé expérimentalement et au

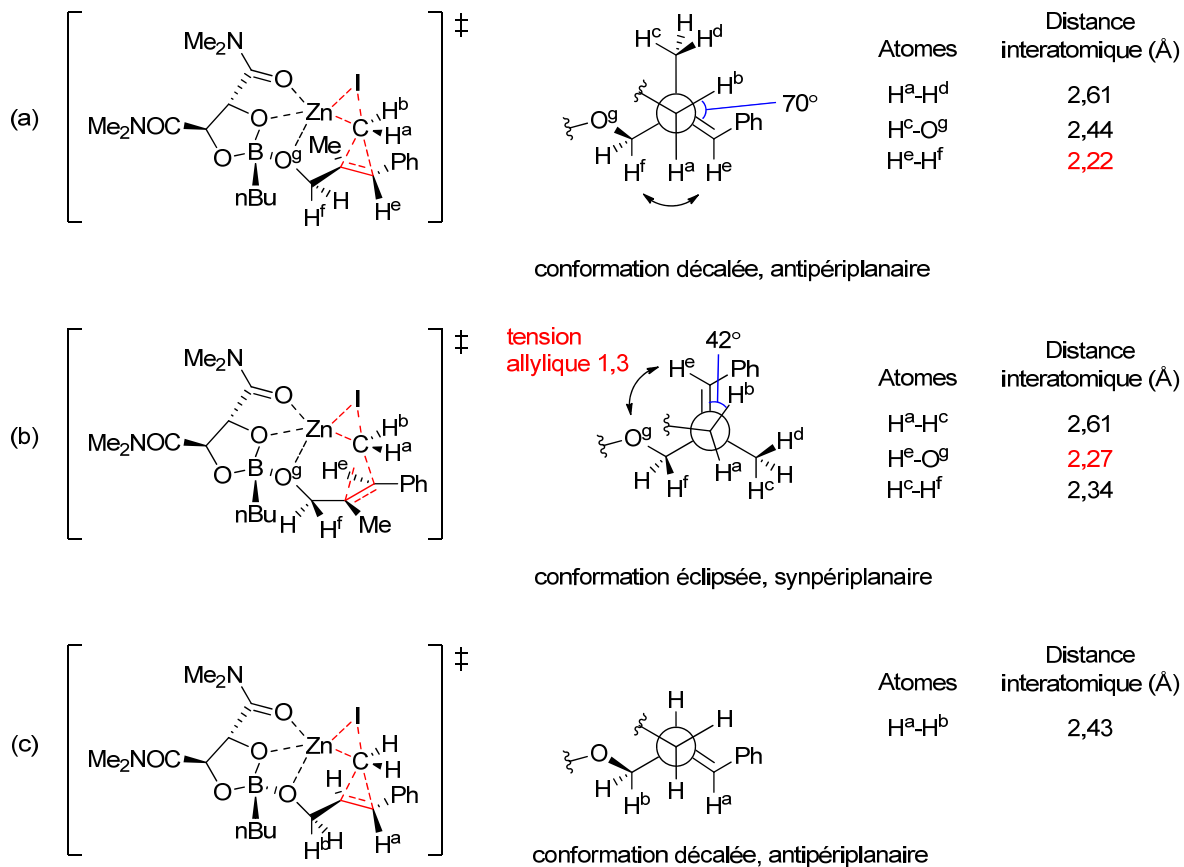
diastéréoisomère majoritaire où le lien C-CH<sub>3</sub> et le groupement alcool ont une relation *trans* (Figure 7, (a)). Dans un premier temps, la tension torsionnelle exercée au niveau du lien en voie de formation est importante dans l'état de transition menant à l'énantiomère minoritaire, tel qu'attesté par un petit angle dièdre de 29 degrés (Figure 7, (b)). Une deuxième interaction déstabilisante est la tension du cycle à cinq chaînons, constitué du carbénoïde et de l'alkoxyde de zinc, qui est formé lors de l'état de transition. Cette tension de cycle est d'autant plus grande que le lien Zn-O<sup>e</sup> est long (Figure 7, (b) et (c)). La conformation réactionnelle où les liens C-O et C=C sont synpériplanaires implique une troisième forme d'interaction déstabilisante, soit la tension allylique 1,3 (Figure 7, (b)). La diastéréosélectivité serait quant à elle expliquée par une répulsion stérique entre le groupement CH<sub>3</sub> du carbénoïde et le proton H<sup>d</sup> en position allylique dans l'état de transition menant au diastéréoisomère minoritaire *cis* (Figure 7, (c)). Les conclusions du modèle de Yu s'appliquent probablement à la réaction d'iodocyclopropanation, bien que le rayon atomique (C = 0,70 Å, I = 1,40 Å) et donc la longueur des liens varient nécessairement lors de la substitution du méthyle par l'iode dans ce modèle.<sup>25</sup> La diastéréosélectivité inférieure à celle rapportée avec carbénoïde dérivé du Et<sub>2</sub>Zn et de *gem*-diiodoalcane<sup>41</sup> dans le cas de l'iodocyclopropanation stéréosélective serait expliquée par les deux conformations réactionnelles possibles du carbénoïde α-iodozincique EtZnCHI<sub>2</sub>. Dans le cas de la cyclopropanation avec les *gem*-diiodoalcane, les deux diastéréoisomères proviennent de configurations différentes du carbénoïde. Bien que la stabilité configurationnelle des carbénoïdes de lithium<sup>50</sup> et de magnésium<sup>51</sup> substitués à faible température (≤ -78 °C) soit démontrée, il ne semble pas y avoir d'études similaires effectuées sur les carbénoïdes de zinc substitués. En présumant que les carbénoïdes dérivés de *gem*-diiodoalcane ou de l'iodoforme présentent une stabilité configurationnelle similaire, il demeure que les carbénoïdes α-iodozinciques comportent en outre deux conformations réactionnelles, ce qui réduirait la diastéréosélectivité de l'iodocyclopropanation en faveur de l'isomère *trans*.



**Figure 7.** Modèles de répulsion pour la cyclopropanation énantiosélective employant le carbénoïde (*E*)-PhCH=CHCH<sub>2</sub>OZnCH(Me)I proposés par Yu

La diminution de l'énantiosélectivité observée pour l'iodocyclopropanation stéréosélective des alcools allyliques **79q** et **79r** comportant un substituant en position 2 (Tableau 2, entrées 17 et 18) pourrait aussi être expliquée par les analyses de Yu et ses collaborateurs. Lors de la modélisation computationnelle de la cyclopropanation stéréosélective, ces derniers ont observé des interactions déstabilisantes dans les états de transition comportant la conformation syn- ou antipériplanaire de l'alcool allylique **79r**, diminuant ainsi l'écart d'énergie libre entre les deux états de transition diastéréotopiques qui mènent aux deux énantiomères (Figure 8, (a) et (b)). En effet, la distance entre H<sup>f</sup> et H<sup>e</sup> s'avère plus petite (probablement à cause de la pression stérique qu'exerce le méthyle sur le groupement phényle, repoussant celui-ci) que dans l'état de transition pour la

cyclopropanation de l'alcool cinnamique non substitué (la distance est alors de 2.43Å, Figure 8 (c)).

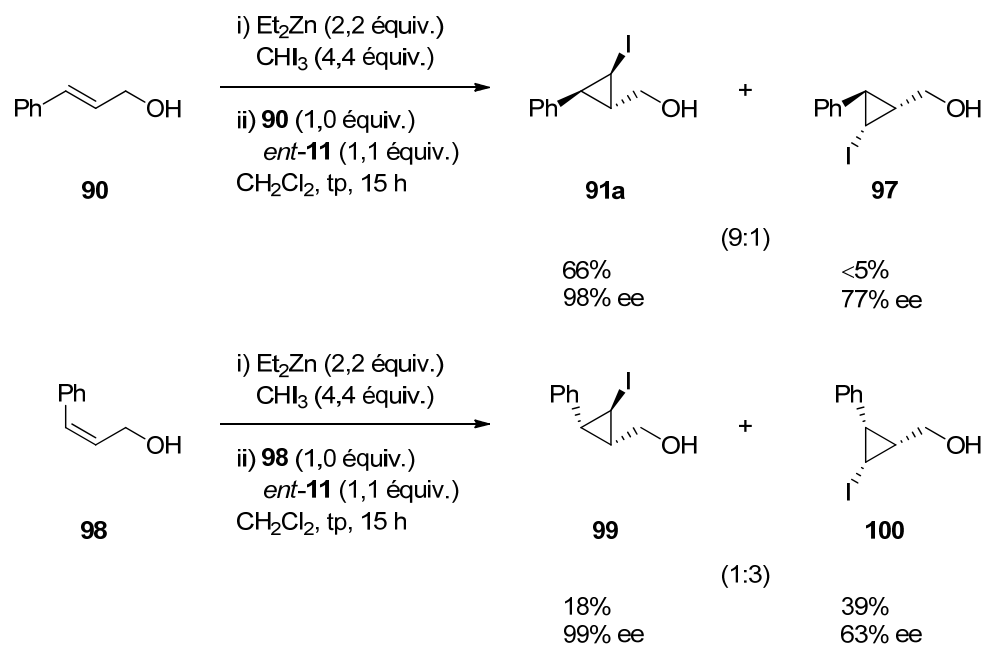


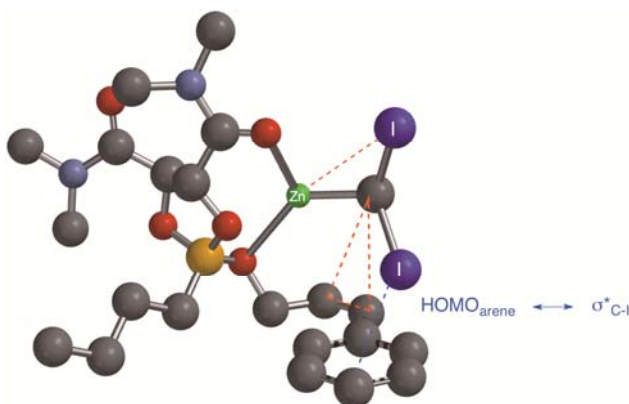
**Figure 8.** Modèles de répulsion pour la cyclopropanation énantiosélective employant le carbénoïde (Z)-PhCH=C(R)CH<sub>2</sub>OZnCH<sub>2</sub>I proposés par Yu

Une exception au modèle mentionné ci-dessus est l'iodocyclopropanation du (Z)-3-phenylprop-2-en-1-ol **98** (Schéma 21). Alors que l'iodocyclopropanation stéréosélective de l'alcool cinnamique donne lieu à un rapport diastéréoisomérique de 9:1 en faveur de l'isomère *trans* **91a**, la réaction correspondante avec le substrat **98** mène à la formation majoritaire du diastéréoisomère *cis* **100** dans un ratio de 3:1. Le modèle de l'état de transition présenté à la Figure 9 pourrait rendre compte d'un tel résultat. Ainsi, une interaction stabilisante entre la HOMO du noyau aromatique et l'orbitale σ\* du lien C-I (contact halogène-π ou X<sup>⋯</sup>π) pourrait favoriser la conformation réactionnelle dans laquelle

le lien C-I non impliqué dans l'état de transition papillon de la cyclopropanation a une relation *cis* avec le groupe alcool. De telles interactions halogène- $\pi$  ont été observées chez des biomolécules et constituent 33% de la totalité des ponts hydrogènes (53%  $X\cdots O$ , 33%  $X\cdots \pi$ , 9%  $X\cdots N$  et 5%  $X\cdots S$ ) recensés dans une compilation de 72 structures élucidées par RMN et par diffraction des rayons X de cristaux de complexes de protéines et de ligands halogénés.<sup>52</sup>

**Schéma 21.** Comparaison de l'issue réactionnelle pour l'iodocyclopropanation de l'alcool cinnamique-*E* et *Z*





**Figure 9.** Modèle de l'état de transition de l'iodocyclopropanation de l'alcool cinnamique-**Z 98** en présence du ligand dioxaborolane *ent-11*

#### 2.2.4 Fonctionnalisation des unités iodocyclopropanes 2,3-substituées

Les iodocyclopropanes ont l'avantage de pouvoir être dérivatisés en une multitude de cyclopropanes fonctionnalisés.<sup>31,32,33,34,35,36</sup> Puisque nous employons des iodocyclopropanes 2,3-disubstitués énantioenrichis, il est envisageable d'accéder à plusieurs cyclopropanes 1,2,3-substitués énantioenrichis différents. D'abord, l'échange lithium-iode a été effectué en traitant l'iodocyclopropane **101** avec du *tert*-butyllithium, puis le cyclopropyllithium correspondant a été soumis à une série d'électrophiles (Tableau 3). Des cyclopropanes 1,2,3-trisubstitués comportant un groupement alkyle (entrées 1 et 3), ester (entrée 2), tributylétain (entrée 4), acide carboxylique (entrée 5) et amide (entrée 6) ont pu être synthétisés avec rétention de l'information configurationnelle, telle qu'attestée par la formation d'un seul diastéréoisomère des produits. Il a été intéressant de constater que la protection de l'alcool de l'iodocyclopropylméthanol **91a** n'est pas nécessaire et que la réaction pouvait être réalisée avec l'alcool libre si un équivalent additionnel de *tert*-butyllithium est utilisé lors de l'échange lithium-iode (entrées 7-9).



**Tableau 3.** Fonctionnalisation des iodocyclopropanes 2,3-disubstitués par l'entremise de l'échange lithium-iode suivi du traitement avec des électrophiles

$\text{Ph}-\text{Cyclopropane}(\text{I}, \text{OR}) \xrightarrow[\text{Et}_2\text{O}, -78^\circ\text{C à tp, 15 h}]{\text{i) } t\text{BuLi (2,2 ou 3,3 équiv.)}, \text{ii) électrophile (5,0 équiv.)}} \text{Ph}-\text{Cyclopropane}(\text{R}^1, \text{OR})$

**91a** (R = H)  
ou **101** (R = Bn)

**102a-i**

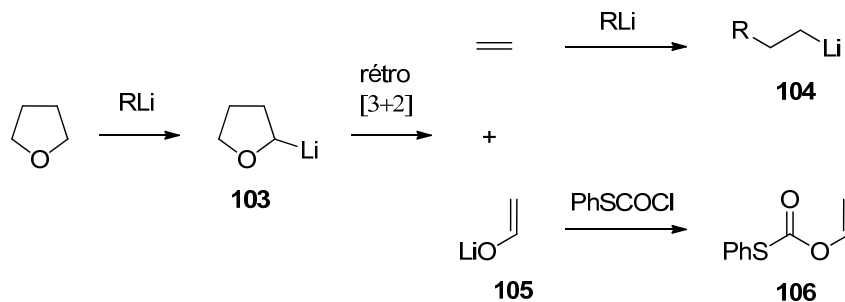
| entrée | Produit | électrophile                     | rdt <sup>a</sup><br>(%) |
|--------|---------|----------------------------------|-------------------------|
| 1      |         | <b>102a</b> PhC(O)Ph             | 90                      |
| 2      |         | <b>102b</b> ClCO <sub>2</sub> Me | 70                      |
| 3      |         | <b>102c</b> MeI                  | 97                      |
| 4      |         | <b>102d</b> Bu <sub>3</sub> SnCl | 85                      |
| 5      |         | <b>102e</b> CO <sub>2</sub>      | 75                      |
| 6      |         | <b>102f</b> ClCONMe <sub>2</sub> | 85                      |
| 7      |         | <b>102g</b> PhC(O)Ph             | 65                      |
| 8      |         | <b>102h</b> Bu <sub>3</sub> SnCl | 84                      |
| 9      |         | <b>102i</b> CO <sub>2</sub>      | 88                      |

<sup>a</sup> Rendement isolé du produit sous forme diastéréoisomériquement pure.

Il est important de noter que le diéthyl éther doit être employé lors de l'échange lithium-iode, puisque la dégradation du cyclopropyllithium est observée lorsque cette réaction est effectuée dans le THF à  $-78^\circ\text{C}$ . Un des facteurs à considérer pour expliquer un

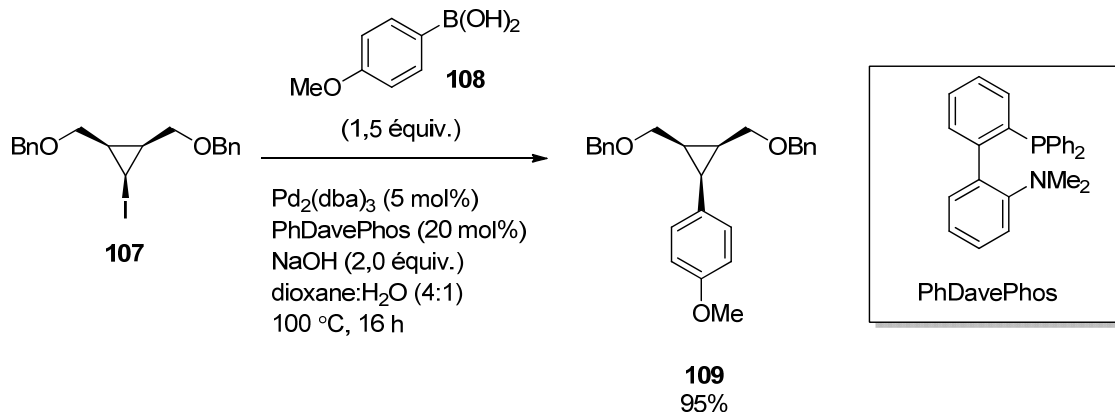
tel effet de solvant est la dégradation du *tert*-butyllithium dans les solvants étherés (Schéma 22). Ainsi, le *tert*-butyllithium peut réagir par métallation avec le THF pour donner l'éther  $\alpha$ -lithié **103**, lequel se dégrade par une rétro-cycloaddition [3+2]. Les sous produits de cette réaction seraient l'éthylène, qui réagirait avec un autre équivalent d'organolithium pour donner le produit de carbométallation **104**,<sup>53</sup> et l'énolate de lithium de l'acétaldéhyde **105**, dont la formation a été confirmée par sa réaction avec le chlorothioformate de phényle.<sup>54</sup> Toutefois, il a été montré que le *tert*-butyllithium est stable en solution dans le THF jusqu'à 24 heures à une température égale ou inférieure à  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ .<sup>55</sup> Il s'ensuit que le cyclopropyllithium pourrait se dégrader selon le même mécanisme lorsqu'il est solubilisé dans le THF, alors que le milieu réactionnel se réchauffe à température ambiante en présence de l'électrophile. En effet, les réactions de métallation procèdent plus facilement dans le THF que dans le diéthyl éther en raison d'un caractère plus ionique du réactif organolithien dans le THF, qui comporte une plus grande capacité à solvater les cations.<sup>56</sup>

**Schéma 22.** Mécanisme de dégradation du *tert*-butyllithium dans le THF



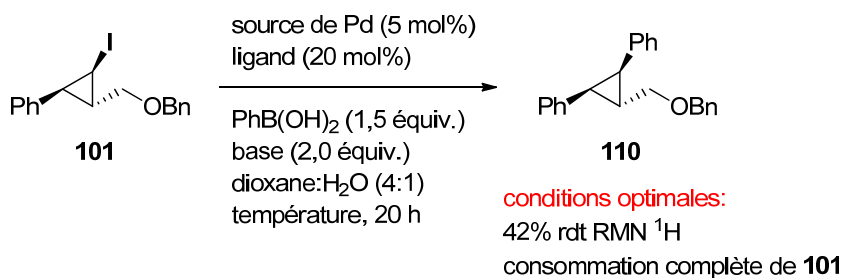
Le prochain mode de fonctionnalisation des iodocyclopropanes 2,3-substitués énantioenrichis à envisager est le couplage croisé de Suzuki-Miyaura. Un ancien étudiant à la maîtrise dans notre groupe, Sébastien Nolet, avait déjà optimisé la réaction pour l'iodocyclopropane **107** (Schéma 23).

**Schéma 23.** Conditions optimales développées par Sébastien Nolet pour le couplage croisé de Suzuki-Miyaura de l'iodocyclopropane **107**



À partir de ces résultats, une optimisation de la réaction a été réalisée sur l'iodocyclopropane 2,3-substitué **101**. Malheureusement, un rendement de seulement 42% a été obtenu dans les meilleures conditions et il y avait consommation complète et dégradation significative de l'iodocyclopropane dans la plupart des cas (Schéma 24).

**Schéma 24.** Optimisation du couplage croisé de Suzuki-Miyaura de l'iodocyclopropane **101**



ligands criblés: PhDavePhos, RuPhos, SPhos, PPh<sub>3</sub>, P(o-Tolyl)<sub>3</sub>, PCy<sub>3</sub>, P(tBu)<sub>3</sub>, P(2,4,6-MeO<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, BINAP, dppf, P(p-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>, (tBu)<sub>2</sub>PMe

sources de Pd criblées: Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(dba), Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(PhCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

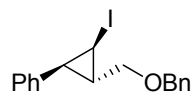
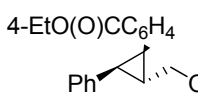

base criblées: NaOH, KOtBu, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Ag<sub>2</sub>O, CsF

température (°C): 100, 80, 60

L'étude la fonctionnalisation de l'iodocyclopropane **101** par un couplage croisé de Negishi a alors été entreprise. Le zinciocyclopropane a été généré par transmétalement du cyclopropyllithium, lui-même formé tel que mentionné précédemment, avec le bromure de

zinc(II). Encore une fois, le diéthyl éther a été employé comme solvant lors de la transmétallation pour assurer la stabilité du cyclopropyllithium. L'optimisation du couplage croisé de Negishi a été réalisée en utilisant le  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  comme précurseur du catalyseur et en criblant les ligands phosphines. Les ligands  $t\text{Bu}_3\text{P}$  et  $(o\text{-Tol})_3\text{P}$  ont mené à des rendements très similaires: 77% (Tableau 4, entrée 3) vs 76% (entrée 4), respectivement. Ces deux ligands ont été utilisés dans des couplages croisés employant des alkylzinciques en raison de l'activité catalytique élevée du catalyseur de palladium correspondant.<sup>57,58</sup> L'activité des catalyseurs de palladium comprenant ces ligands serait due à la facilité de dissociation d'une des deux phosphines associées au métal ( $\text{PdL}_2$ ), menant à la formation d'une espèce comportant un seul ligand ( $\text{PdL}$ ) qui serait plus accessible stériquement qu'une espèce comportant deux ligands et qui présenterait des propriétés électroniques favorisant à la fois les étapes d'addition oxydante ainsi que de transmétallation et d'élimination réductrice.<sup>59</sup> En effet, l'angle du cône de Tolman rend bien compte de l'encombrement stérique relatif des ligands  $t\text{Bu}_3\text{P}$  (182 °) et  $(o\text{-Tol})_3\text{P}$  (194 °) par rapport à la triphénylphosphine (145 °).<sup>60</sup>

**Tableau 4.** Criblage de ligands pour le couplage croisé de Negishi de l'iodocyclopropane **101**

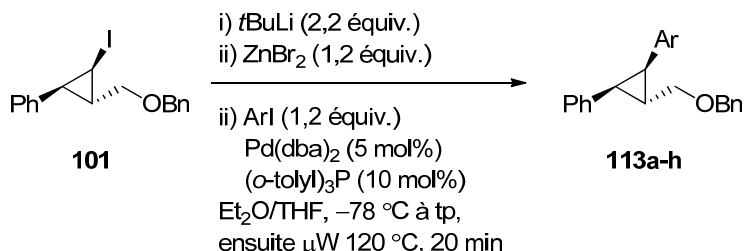
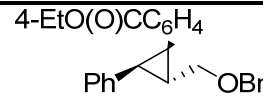
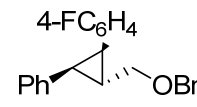
| <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p><b>101</b></p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>i) <math>t\text{-BuLi}</math> (2,2 équiv.)<br/> <math>\text{Et}_2\text{O}</math>, -78 °C, 20 min<br/>           ii) <math>\text{ZnBr}_2</math> (1,2 équiv.)<br/> <math>\text{Et}_2\text{O}</math>, -78 °C à tp, 1 h<br/>           iii) <math>\text{Pd}(\text{dba})_2</math> (5 mol%)<br/>           Ligand (10 mol%)<br/> <math>4\text{-EtO(O)CC}_6\text{H}_4\text{I}</math> (1,2 équiv.)<br/> <math>\text{THF}</math>, 60 °C, 16 h</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p><b>111</b></p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>+</p>  <p><b>112</b></p> </div> </div> |                        |                                       |                                       |                             |
|---|------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| entrée  | ligand                 | rdt<br><b>111</b><br>(%) <sup>a</sup> | rdt<br><b>112</b><br>(%) <sup>a</sup> | conversion (%) <sup>a</sup> |
| 1   | $\text{PPh}_3$         | 37                                    | 27                                    | 58                          |
| 2   | $\text{RuPhos}$        | 39                                    | 28                                    | 59                          |
| 3   | $t\text{Bu}_3\text{P}$ | 52                                    | 15                                    | 77                          |


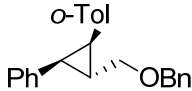
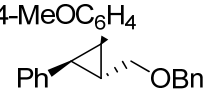
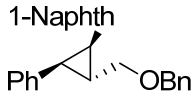
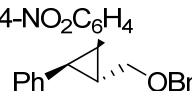
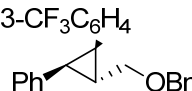
|   |                                   |    |    |    |
|---|-----------------------------------|----|----|----|
| 4 | ( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub> P   | 52 | 17 | 76 |
| 5 | PCy <sub>3</sub>                  | 0  | 66 | 0  |
| 6 | ( <i>o</i> -furyl) <sub>3</sub> P | 32 | 31 | 51 |
| 7 | (4-ClPh) <sub>3</sub> P           | 2  | 55 | 4  |
| 8 | (4-MeOPh) <sub>3</sub> P          | 6  | 34 | 15 |
| 9 | (2,4,6-MeOCIPh) <sub>3</sub> P    | 0  | 31 | 0  |

<sup>a</sup> Les rendements et conversions ont été déterminés par analyse RMN <sup>1</sup>H en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne.

L'étendue de la réaction de couplage croisé de Negishi est rapportée au Tableau 5. Des iodoarènes comprenant des groupements électroattracteurs (entrées 1-2 et 7-8) et électrodonneurs (entrées 3-5) sont bien tolérés. Le 2-iodotoluène participe aussi efficacement à la réaction (entrée 4).

**Tableau 5.** Étendue réactionnelle de la réaction de couplage croisé de Negishi de l'iodocyclopropane **101**

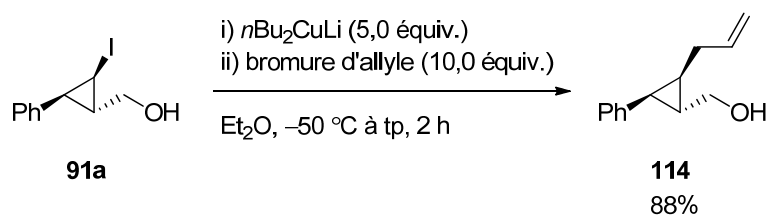
|  |   |  |                      |
|--|---|--|----------------------|
| Entrée   | produit   |  | rdt (%) <sup>a</sup> |
| 1  |  <b>113a</b> |  | 65                   |
| 2  |  <b>113b</b> |  | 80                   |

|   |   |             |    |
|---|---|-------------|----|
| 3 |  | <b>113c</b> | 85 |
| 4 |  | <b>113d</b> | 84 |
| 5 |  | <b>113e</b> | 73 |
| 6 |  | <b>113f</b> | 59 |
| 7 |  | <b>113g</b> | 62 |
| 8 |  | <b>113h</b> | 51 |

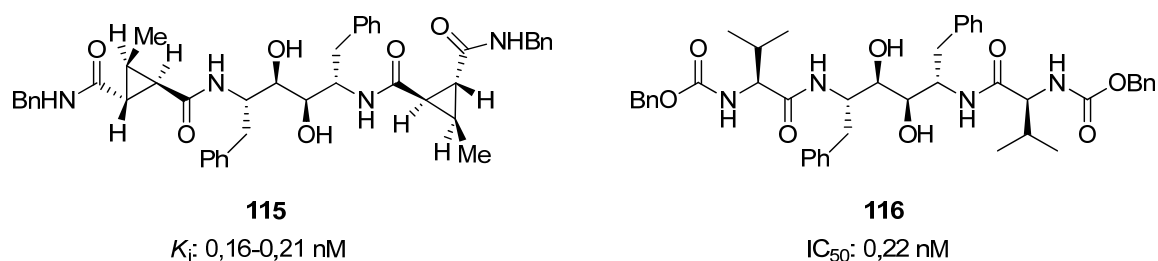
<sup>a</sup> Rendement isolé du produit diastéréoisomériquement pur

Il a également été possible de générer un cuprate mixte à partir du di-*n*-butylcuprate de lithium et de l'iodocyclopropane **91a** et de l'engager dans une réaction d'allylation avec le bromure d'allyle, selon ce qu'a rapporté Walsh et ses collaborateurs (Schéma 25).<sup>27</sup>

**Schéma 25.** Allylation du cuprate mixte formé à partir de l'iodocyclopropane **91a**

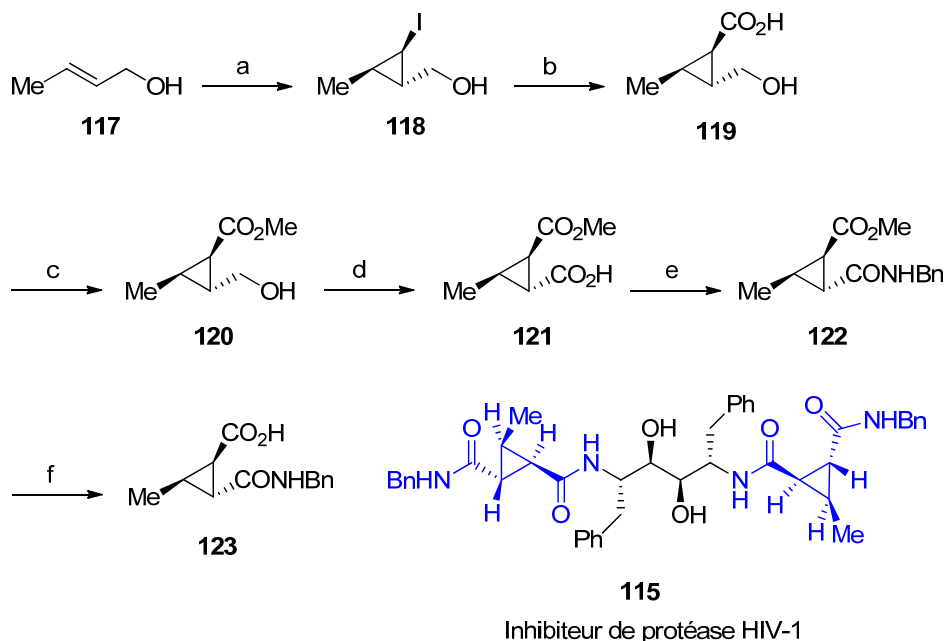


Afin de démontrer l'utilité synthétique de l'iodocyclopropanation stéréosélective, la synthèse formelle de l'inhibiteur de protéase HIV-1 **115** a été réalisée (Schéma 26). Cet inhibiteur a déjà été synthétisé par le groupe de Martin et ses collaborateurs et présente une inhibition du même ordre de grandeur à celle de l'inhibiteur linéaire **116**<sup>61</sup> (Figure 10).<sup>62</sup>



**Figure 10.** Structures et activités biologiques de l'inhibiteur de protéase HIV-1 **115** et de son analogue linéaire **116**

La synthèse commence par l'iodocyclopropanation stéréosélective de l'alcool crotylique-*(E)* menant à l'iodocyclopropane **118** correspondant avec un rendement isolé de 63% et 94% ee. Ce dernier est soumis à un échange métal-halogène avec le *tert*-butyllithium et le cyclopropyllithium correspondant est traité avec du dioxyde de carbone. L'acide cyclopropylcarboxylique **119** correspondant est ensuite converti en méthyl ester **120**. Celui-ci est soumis à une oxydation au chlorure de ruthénium(III) en présence de periodate de sodium afin de générer l'acide cyclopropylcarboxylique **121**, lequel participe ensuite à un couplage peptidique avec la benzylamine. Enfin, le cyclopropane désiré **123** est obtenu par saponification de l'ester de méthyle **122** dans un rendement global de 33% sur six étapes.

Schéma 26. Synthèse formelle de l'inhibiteur de protéase HIV-1 **115**

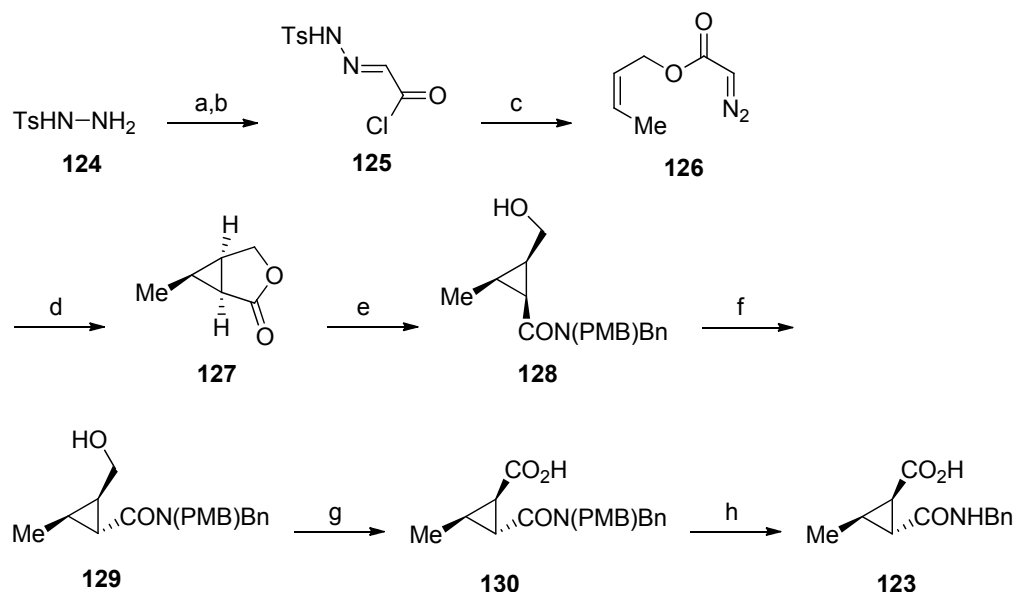
<sup>a</sup> Réactifs et conditions réactionnelles: (a) EtZnCHI<sub>2</sub>, *ent*-**11**, DCM, tp, 63%, rd : 5:1, 94% ee; (b) i) *t*BuLi ii) CO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, -78 °C à tp, 65%; (c) SOCl<sub>2</sub>, MeOH, 0 °C à tp, 89%; (d) RuCl<sub>3</sub>·xH<sub>2</sub>O, NaIO<sub>4</sub>, CCl<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O/MeCN, 93%; (e) EDC·HCl, BnNH<sub>2</sub>, DMAP, DCM, tp, quant.; (f) LiOH·H<sub>2</sub>O, THF, MeOH, tp, 96%.

Cette synthèse se compare avantageusement à celle du groupe de Martin, qui s'échelonne sur huit étapes avec un rendement global de 11% (Schéma 27). Leur synthèse implique une cyclopropanation stéréosélective intramoléculaire du diazoacétate allylique **126** par voie de décomposition du diazo promue par un catalyseur de rhodium chiral, le Rh<sub>2</sub>[(*R*)-MEPY]<sub>4</sub>, menant au composé cyclopropyl lactone **127** avec un rendement de 78% et 92% ee. L'ouverture de cette lactone avec le *N*-benzyl-*N*-(*p*-methoxyphénylméthyl)amine (NH(PMB)Bn) selon le protocole de Weinreb est ensuite réalisée.<sup>63</sup> Afin d'obtenir la bonne configuration de tous les stéréocentres du cyclopropane **128**, le centre chiral portant le groupement amide a été épimérisé à l'aide du NaHMDS pour donner le produit favorisé thermodynamiquement **129** dans lequel le groupe amide a une configuration *trans* par rapport aux autres substituants du cyclopropane. Le



cyclopropylméthanol **129** a ensuite été oxydé pour donner l'acide cyclopropylcarboxylique **130** à l'aide du réactif de Jones. Le groupement protecteur éther de *p*-méthoxybenzyle a été déprotégé avec de l'acide trifluoroacétique, générant ainsi le cyclopropane désiré **123**.

**Schéma 27.** Synthèse du groupe Martin de l'unité cyclopropane **123** de l'inhibiteur de protéase HIV-1 **115**



<sup>a</sup> Réactifs et conditions réactionnelles: (a) acide glyoxylique,  $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ , 80%; (b)  $\text{SOCl}_2$ , PhH, 60%; (c) alcool crotylique-(*Z*), *N,N*-diméthylaniline,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C, 87%; (d)  $\text{Rh}_2[(R)\text{-MEPY}]_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , tp, 78%, 92% ee; (e)  $\text{Me}_3\text{Al}$ ,  $\text{NH}(\text{PMB})\text{Bn}$ , DCE, reflux, 79%; (f)  $\text{NaHMDS}$ , THF, tp, 70%; (g)  $\text{CrO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_{4(\text{aq})}$ , acétone, 0 °C, 80%; (h)  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , tp, 79%.

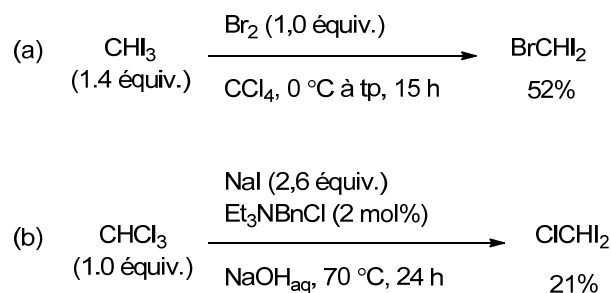
## 2.3 Chloro- et bromocyclopropanations stéréosélectives d'alcools allyliques

### 2.3.1 Optimisation de la chlorocyclopropanation stéréosélective

Ayant réalisé l'iodocyclopropanation énantio- et diastéréosélective d'alcools allyliques, il devient intéressant d'étudier les réactions analogues de chloro- et de bromocyclopropanation. Pour ce faire, il s'agit simplement de substituer l'iodoforme pour

un haloforme mixte comportant deux iodes et un bromure ou un chlorure. On peut facilement préparer le  $\text{ClCHI}_2$  et le  $\text{BrCHI}_2$  à partir du chloroforme (Schéma 28, (a)) et de l'iodoforme (Schéma 28, (b)), respectivement, bien que les rendements soient modestes.<sup>64</sup>

**Schéma 28.** Synthèse du bromo- et du chlorodiiodométhane



L'optimisation de la chlorocyclopropanation stéréosélective a été amorcée en utilisant un rapport stœchiométrique de l'haloforme par rapport au diéthylzinc de 2:1 (Tableau 6). La réaction effectuée à température ambiante (entrée 1) a mené à un mélange de chloro- et d'iodocyclopropanes dans un ratio de 3:1. La conversion partielle de l'alcool cinnamique observée dans ces conditions réactionnelles suggère la décomposition du carbénoïde de zinc  $\alpha$ -chloré. En abaissant la température à  $-20^\circ\text{C}$  (entrée 2) puis à  $-40^\circ\text{C}$  (entrée 3), de meilleures conversions ont été observées et le ratio de chlorocyclopropanation par rapport à l'iodocyclopropanation a augmenté significativement. Enfin, les conditions optimales impliquent la préformation du carbénoïde de zinc à  $-78^\circ\text{C}$ , puis l'ajout d'une solution de l'alcool cinnamique et du ligand dioxaborolane *ent*-**11** à cette même température, et finalement, le réchauffement du milieu réactionnel à  $-40^\circ\text{C}$  à l'aide d'un cryostat. Ces conditions ont permis l'isolation du chlorocyclopropane **131a** avec un rendement de 78% et un excès énantiomère de 93% ee (entrée 4). Il est à noter que dans toutes les conditions réactionnelles, la diastéréosélectivité de la chlorocyclopropanation demeurerait supérieure ou égale à 20:1 (*trans:cis*). Dans un souci d'économie d'atomes, le ratio de  $\text{ClCHI}_2/\text{Et}_2\text{Zn}$  a été porté de 2:1 à 1,5:1 (entrée 5), ce qui a toutefois mené à une conversion incomplète. Il est intéressant de noter que l'utilisation d'un ratio 1:1 de ces réactifs a mené à la récupération quasi quantitative de l'alcool cinnamique et aucun composé cyclopropané n'a été observé

(entrée 6). Le milieu réactionnel est par ailleurs une suspension blanche, plutôt qu'une solution incolore avec un ratio de 1,5:1 ou de 2:1 de  $\text{ClCH}_2\text{I}_2/\text{Et}_2\text{Zn}$ .

**Tableau 6.** Optimisation de la réaction de chlorocyclopropanation stéréosélective de l'alcool cinnamique

i)  $\text{ClCH}_2\text{I}_2$  (x équiv.)  
 ii)  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (2,2 équiv.)  
 iii) **90** (1,0 équiv.)  
       *ent*-**11** (1,1 équiv.)

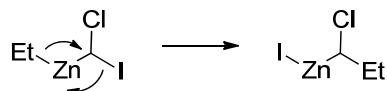
$\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH}$  (90)  $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{température}, 15 \text{ h}]{}$   $\text{Ph}-\text{Cyclopropane}-\text{OH}$  (131a) +  $\text{Ph}-\text{Cyclopropane}-\text{OH}$  (91a/97)

| Entrée | x<br>(équiv.) | temp<br>(°C) | ratio<br><b>131a</b> :<br><b>91a/97</b> <sup>a</sup> | rend.<br><b>131a</b><br>(%) <sup>b</sup> | recup. alcool<br>cinnamique<br>(%) <sup>c</sup> | rd<br><b>131a</b> <sup>d</sup> | ee<br><b>131a</b><br>(%) <sup>e</sup> |
|--------|---------------|--------------|--|--|---|--------------------------------|---------------------------------------|
| 1      | 4.4           | 25           | 3:1  | -  | 60  | ≥20:1                          | -                                     |
| 2      | 4.4           | -20          | 12:1   | -  | 53  | ≥20:1                          | -                                     |
| 3      | 4.4           | -40          | ≥20:1  | -  | 10  | ≥20:1                          | -                                     |
| 4      | 4.4           | -78 to -40   | ≥20:1  | 78                                       | ≤2  | ≥20:1                          | 93                                    |
| 5      | 3.3           | -78 to -40   | ≥20:1  | -  | 19  | ≥20:1                          | -                                     |
| 6      | 2.2           | -78 to -40   | -  | -  | ≥95   | -                              | -                                     |

<sup>a</sup> Déterminé par RMN  $^1\text{H}$  à partir du brut réactionnel. <sup>b</sup> Rendement isolé du composé diastéréoisomériquement pur **131a**. <sup>c</sup> La récupération de l'alcool cinnamique a été déterminée par RMN  $^1\text{H}$  en intégrant les signaux du chlorocyclopropane et de l'alcool cinnamique. <sup>d</sup> Déterminé par RMN  $^1\text{H}$  à partir du brut réactionnel. <sup>e</sup> Déterminé par SFC sur une phase stationnaire chirale.

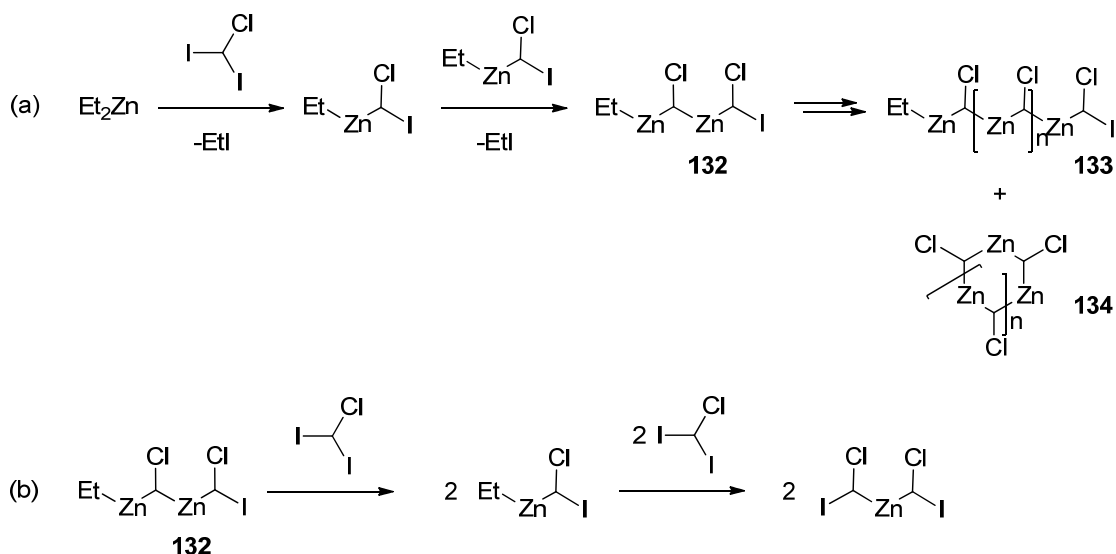
Trois scénarios pourraient expliquer un tel résultat. Le carbénoïde de zinc  $\alpha$ -chloré  $\text{EtZnCHICl}$  pourrait simplement être insoluble et donc ne pas réagir avec l'alcool cinnamique en solution dans ces conditions réactionnelles. D'autre part, il pourrait y avoir dégradation de ce carbénoïde en  $\text{IZnCHEtCl}$  par la voie d'insertion de méthylène (Schéma 29), selon un mécanisme bien connu pour la dégradation analogue du  $\text{EtZnCH}_2\text{I}$ .<sup>65</sup> Toutefois, cette explication ne rendrait pas compte de la réactivité observée avec un ratio de 1,5:1 de  $\text{ClCH}_2\text{I}_2/\text{Et}_2\text{Zn}$ .

**Schéma 29.** Dégradation du carbénoïde de zinc  $\alpha$ -chloré  $\text{EtZnCHICl}$  par la voie d'insertion de méthylène



Une troisième explication proviendrait de l'oligomérisation du carbénoïde *gem*-dizincique **132**, issu du carbénoïde  $\text{EtZnCHICl}$  suite à un échange d'alkyl additionnel, menant ainsi à la formation d'un carbénoïde *gem*-dizincique oligomérique linéaire **133** ou cyclique **134** (Schéma 30, (a)).<sup>66,67</sup> La réaction du carbénoïde *gem*-dizincique **132** avec deux autres équivalents de  $\text{ClCH}_2\text{I}$  dans le cas des réactions effectuées avec un rapport stœchiométrique supérieur à 1:1 de  $\text{ClCH}_2\text{I}/\text{Et}_2\text{Zn}$  mènerait à la formation du carbénoïde  $\alpha$ -chloré d'intérêt, soit le  $\text{Zn}(\text{CHICl})_2$  (Schéma 30, (b)).

**Schéma 30.** Processus d'oligomérisation du carbénoïde de *gem*-dizincique **132**

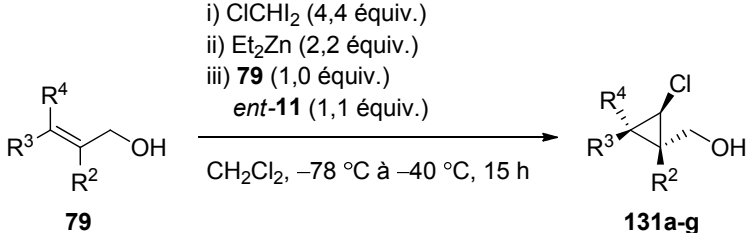
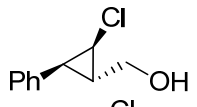

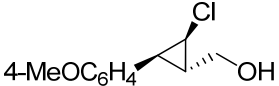


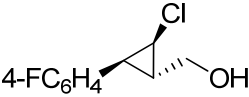

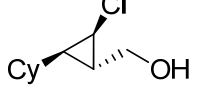
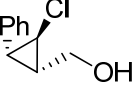
### 2.3.2 Étendue réactionnelle de la chlorocyclopropanation stéréosélective

Ayant optimisé la réaction de chlorocyclopropanation stéréosélective, nous avons cherché à déterminer l'étendue de cette réaction (Tableau 7). La réaction est compatible avec des analogues de l'alcool cinnamique (entrée 1) comportant diverses fonctionnalités, soit 2,4,6-triméthyle (entrée 2), 4-méthoxy (entrée 3) et 4-fluoro (entrée 4). La plus faible

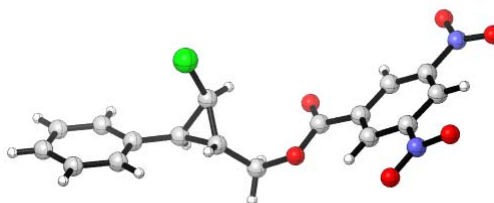
stéréosélectivité observée dans le cas du composé **131c** pourrait être expliquée d'une part par la coordination compétitive de la fonction méthoxy et du dioxaborolane au carbénoïde de zinc. Une autre explication pourrait être la réactivité supérieure de cet alcène électroniquement riche ce qui pourrait mener à une réaction d'arrière-plan plus importante. La chlorocyclopropanation peut aussi être effectuée sur des alcènes comportant des substituants aliphatiques linéaires (*n*-propyl, entrée 5) ou cycliques (cyclohexyl, entrée 6). Fait intéressant, la chlorocyclopropanation de l'alcool cinnamique-*Z* (entrée 7) mène à une meilleure diastéréosélectivité en faveur du composé *trans* que l'iodocyclopropanation correspondante (1:1 vs 1:3 *trans:cis*, respectivement, *vide supra* Schéma 21). Ceci pourrait être expliqué par la plus faible interaction stabilisante favorisant la configuration *cis* entre la HOMO du groupe aryle et l'orbitale  $\sigma^*$  du lien carbone-chlore.<sup>68</sup> La stéréochimie relative et absolue du dérivé *O*-3,5-dinitrobenzoyles de **131a** a été déterminée sans ambiguïté par diffraction des rayons X de monocristaux de ce composé (Figure 11).

**Tableau 7.** Étendue réactionnelle de la réaction de chlorocyclopropanation stéréosélective d'alcools allyliques

| <div style="text-align: center;">  </div> |   |             |  |                 |                        |
|---|---|-------------|--|-----------------|------------------------|
| entrée  | produit   |             | méthode <sup>a</sup> ,<br>rdt (%) <sup>b</sup> | rd <sup>c</sup> | ee<br>(%) <sup>d</sup> |
| 1   |  | <b>131a</b> | A, 78  | ≥20:1           | 93                     |
| 2   |  | <b>131b</b> | B, 55  | ≥20:1           | 97                     |
| 3   |  | <b>131c</b> | B, 73  | 10:1            | 85                     |

|   |   |             |       |             |                 |
|---|---|-------------|-------|-------------|-----------------|
| 4 |  | <b>131d</b> | B, 73 | $\geq 20:1$ | 95              |
| 5 |  | <b>131e</b> | B, 73 | $\geq 20:1$ | 90 <sup>e</sup> |
| 6 |  | <b>131f</b> | B, 55 | $\geq 20:1$ | 92 <sup>f</sup> |
| 7 |  | <b>131g</b> | A, 46 | 1:1         | 98 <sup>e</sup> |

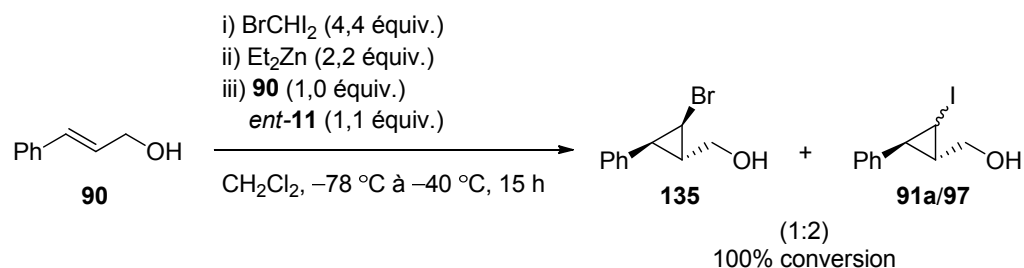
<sup>a</sup> Méthode A: 0.1 M dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 à -40 °C, 15 h. Méthode B: 0.2 M dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 à -40 °C, 24 h. <sup>b</sup> Rendement isolé du diastéréoisomère *trans*. <sup>c</sup> Déterminé par RMN <sup>1</sup>H à partir du brut réactionnel. <sup>d</sup> ee déterminé par SFC sur une phase stationnaire chirale. <sup>e</sup> ee déterminé par RMN <sup>19</sup>F de l'ester de Mosher correspondant. <sup>f</sup> ee déterminé par SFC sur une phase stationnaire chirale pour le composé benzoylé correspondant.



**Figure 11.** Structure cristallographique du dérivé 3,5-dinitrobenzoylé de **131a**

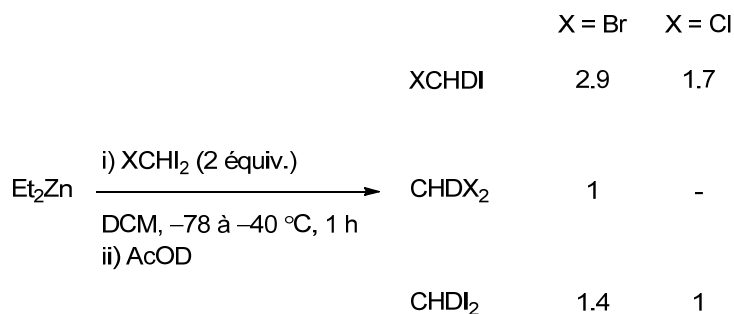
### 2.3.3 Tentative de bromocyclopropanation stéréosélective

L'étape logique subséquente est l'essai de la bromocyclopropanation stéréosélective en utilisant les conditions réactionnelles optimales développées pour la chlorocyclopropanation (Schéma 31). Il a été surprenant de constater un ratio de 2:1 de l'iodocyclopropane par rapport au bromocyclopropane désiré et ce même à -40 °C.

**Schéma 31.** Tentative de bromocyclopropanation stéréosélective de l'alcool cinnamique

### 2.3.4 Considérations mécanistiques expliquant la réaction secondaire d'iodocyclopropanation

Dans l'optique de clarifier l'origine de la formation d'iodocyclopropanes dans ces conditions réactionnelles, une série d'expériences de parachèvement de carbénoïdes  $\alpha$ -halogénés avec de l'acide acétique deutéré a été effectuée (Schéma 32).

**Schéma 32.** Expériences de parachèvement des carbénoïdes de zinc  $\alpha$ -halogénés

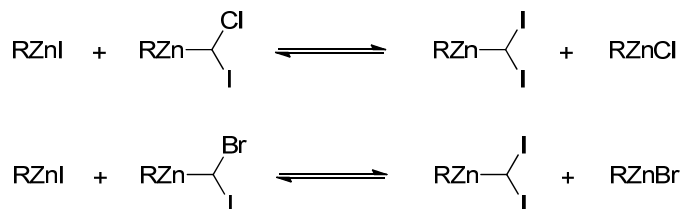
Consommation complète du  $\text{BrCHI}_2$  et du  $\text{ClCHI}_2$

Ainsi, suite à l'addition d'un équivalent de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  à deux équivalents de  $\text{BrCHI}_2$ , dans des conditions réactionnelles identiques à celles de la bromocyclopropanation, et au parachèvement à l'acide acétique deutéré, toutes les combinaisons possibles de dihalométhane deutérés ont été observées par GC/MS. Cette observation souligne l'occurrence d'un échange d'halogènes au niveau du carbénoïde de zinc  $\alpha$ -halogéné. Les mêmes sous-produits ont été détectés avec un ratio stœchiométrique de 1:1 de  $\text{BrCHI}_2$  :  $\text{Et}_2\text{Zn}$ , indiquant que cet échange pourrait être de nature intermoléculaire. Enfin, des

résultats similaires ont été observés lors de l'utilisation de  $\text{ClCHI}_2$  comme précurseur de carbénoïde de zinc  $\alpha$ -halogéné. Dans tous les cas, il y a eu consommation complète de l'haloforme, ce qui indique la formation de carbénoïdes de type  $\text{Zn}(\text{CHXY})_2$ , où X et Y sont Cl, Br ou I, lorsqu'un ratio de 2:1 de  $\text{XCHI}_2$  :  $\text{Et}_2\text{Zn}$  est employé.

Il s'ensuit que plusieurs espèces de carbénoïdes de zinc  $\alpha$ -halogénés sont présentes simultanément dans le milieu réactionnel (Schéma 33). L'observation exclusive d'un chlorocyclopropane lors de la chlorocyclopropanation dans les conditions optimales implique donc que le carbénoïde de zinc  $\alpha$ -chloré  $\text{RZnCHClI}$  est plus réactif que le carbénoïde  $\alpha$ -iodé  $\text{RZnCHI}_2$  correspondant, en vertu du principe de Curtin-Hammet. Cette réactivité supérieure s'expliquerait par l'effet inductif exercé par l'atome de chlore plus électro-négatif, qui contribue à rendre le carbénoïde de zinc plus électrophile. Dans le cas de la bromocyclopropanation, il n'y aurait pas de différence significative de réactivité entre le carbénoïde de zinc  $\alpha$ -iodé et  $\alpha$ -bromé, menant ainsi à un mélange des deux halogénocyclopropanes. À moins de pouvoir introduire une importante quantité de sels de bromure anhydres et solubles dans le dichlorométhane afin de biaiser le brouillage des halogènes, la bromocyclopropanation stéréosélective n'est pas envisageable dans ces conditions réactionnelles.

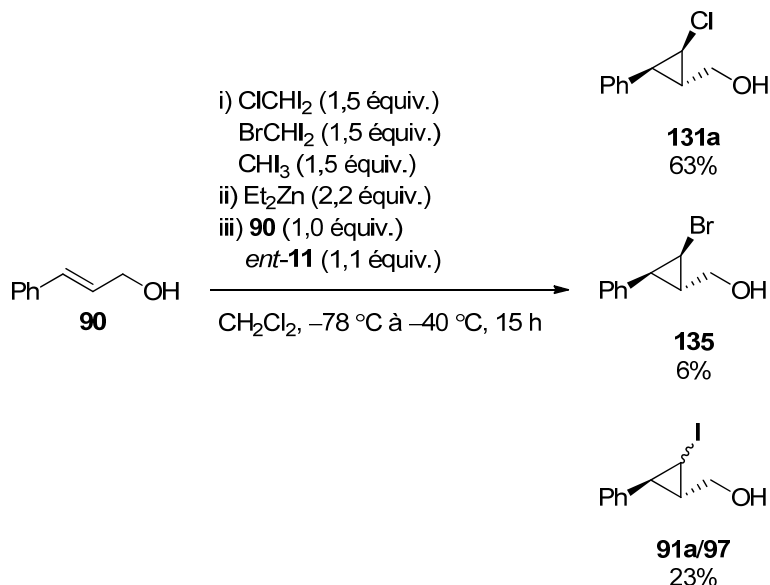
**Schéma 33.** Hypothèse selon laquelle les différents carbénoïdes de zinc  $\alpha$ -halogénés existeraient à l'équilibre



Cette hypothèse a été confirmée par une expérience de compétition impliquant les trois haloformes :  $\text{CHI}_3$ ,  $\text{BrCHI}_2$  et  $\text{ClCHI}_2$  en quantité équimolaire (Schéma 34). Ainsi, lorsque l'alcool cinnamique est traité avec les carbénoïdes dérivés du diéthylzinc et des trois halodiodométhanés, le chlorocyclopropane correspondant est le produit majoritaire.

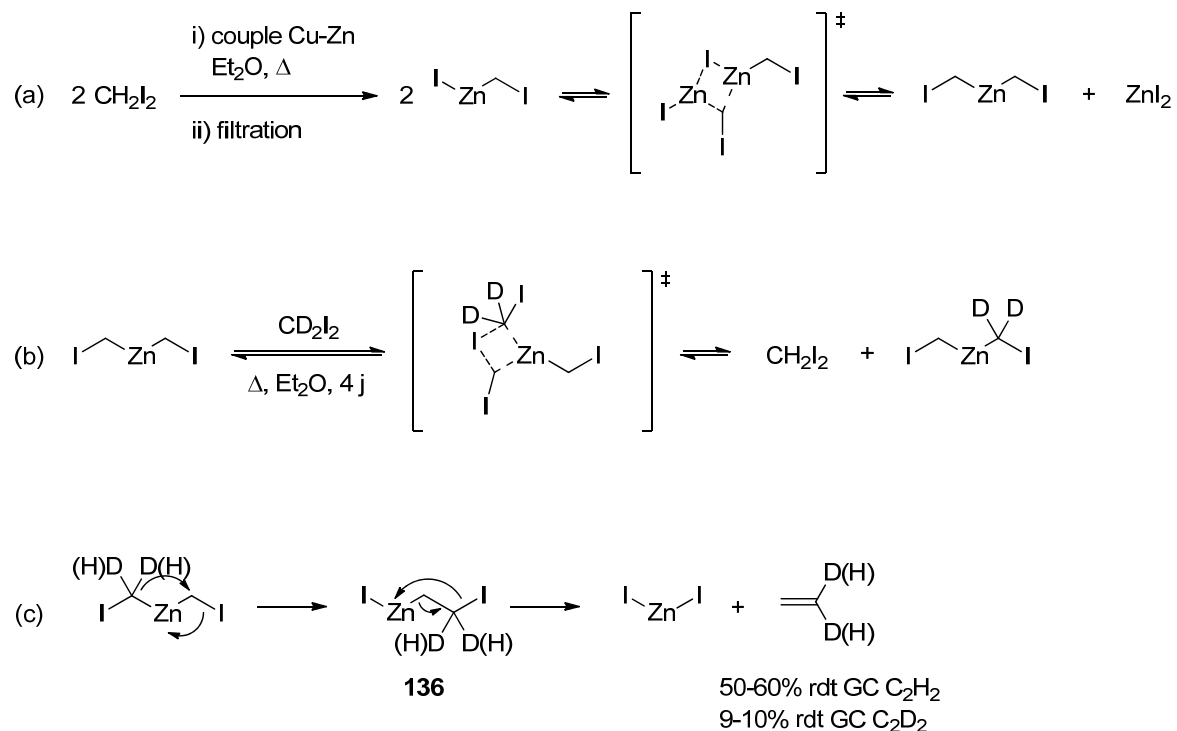


**Schéma 34.** Expérience de compétition impliquant les carbénoïdes dérivés des trois haloformes  $\text{CHI}_3$ ,  $\text{BrCHI}_2$  et  $\text{ClCHI}_2$



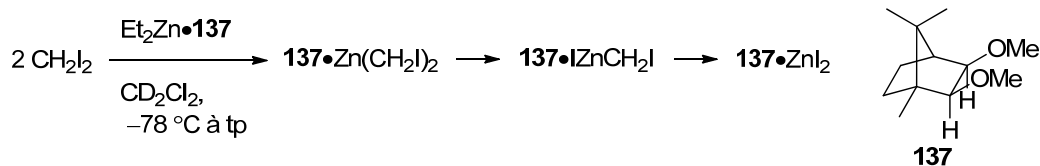
Dans l'objectif de mieux comprendre le mécanisme selon lequel s'opère l'échange d'halogènes au niveau des carbénoïdes de zinc  $\alpha$ -halogénés, il s'impose d'étudier les résultats de la littérature au sujet des principaux modes de dégradation des carbénoïdes de zinc. Ainsi, les travaux originaux de Simmons et Blanchard font mention de l'équilibre de Schlenk existant entre le  $\text{IZnCH}_2\text{I}$ , généré par addition oxydante du couple Cu-Zn dans le diiodométhane, et le  $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2 + \text{ZnI}_2$  (Schéma 35, (a)).<sup>69</sup> En soumettant une solution étherée filtrée du réactif de Simmons-Smith ( $\text{IZnCH}_2\text{I}$ ) à un reflux en présence du  $\text{CD}_2\text{I}_2$ , ils ont constaté le dégagement d'un mélange d'éthylène et de 1,1-didéutéroéthylène du milieu réactionnel. Cette observation vient confirmer qu'il existe un équilibre entre le  $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2$  et le  $\text{CD}_2\text{I}_2$  (Schéma 35, (b)). D'autre part, la présence d'éthylène et de 1,1-didéutéroéthylène suggère un mode de dégradation par l'insertion d'un des groupes  $\text{CH}_2\text{I}$  du carbénoïde de zinc dans le second, suivie de l'élimination du composé organozincique  $\beta$ -iodé **136** correspondant (Schéma 35, (c)).

**Schéma 35.** Études de la dégradation de carbénoïdes de zinc effectuées par Simmons et Blanchard



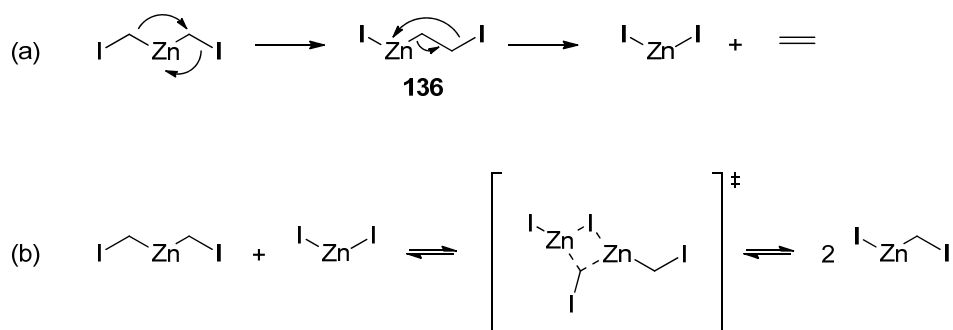
Jean-François Marcoux, un ancien doctorant du groupe Charette, a étudié la dégradation du complexe du (1*R*)-*exo,exo*-2,3-dimethoxy-1,7,7-triméthylbicyclo[2.2.1]heptane **137** avec le Zn(CH<sub>2</sub>I)<sub>2</sub> par RMN <sup>13</sup>C (Schéma 36).<sup>70</sup> Il a trouvé que le complexe de Zn(CH<sub>2</sub>I)<sub>2</sub> se dégradait en IZnCH<sub>2</sub>I et que ce dernier se décomposait en ZnI<sub>2</sub>.

**Schéma 36.** Étude menée par Jean-François Marcoux sur la dégradation du complexe **137**•Zn(CH<sub>2</sub>I)<sub>2</sub>



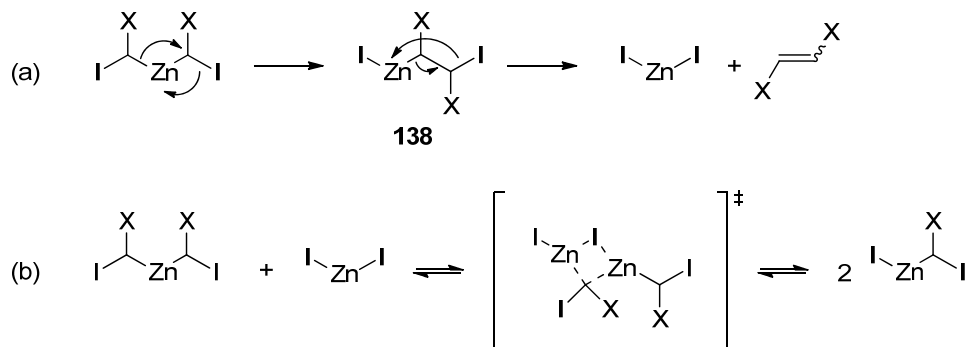
Le mécanisme expliquant ces dégradations est présenté au Schéma 37. En premier lieu, il y aurait l'insertion d'un des groupes  $\text{CH}_2\text{I}$  du  $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2$  dans le second, suivie de l'élimination du composé organozincique  $\beta$ -iodé **136** correspondant (Schéma 37, (a)). L'iodure de zinc ainsi généré participerait à l'équilibre de Schlenk avec le  $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2$  résiduel afin de générer du  $\text{IZnCH}_2\text{I}$  (Schéma 37, (b)). La dégradation du  $\text{IZnCH}_2\text{I}$  en  $\text{ZnI}_2$  peut être expliquée par l'équilibre de Schlenk, régénérant le  $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2$ , et la dégradation de ce dernier par la voie (a).

**Schéma 37.** Mécanisme proposé pour la dégradation du carbénoïde de zinc  $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2$



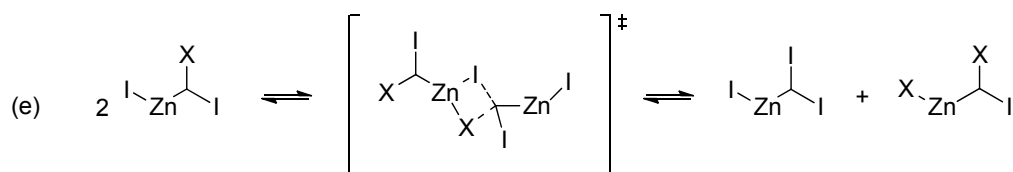
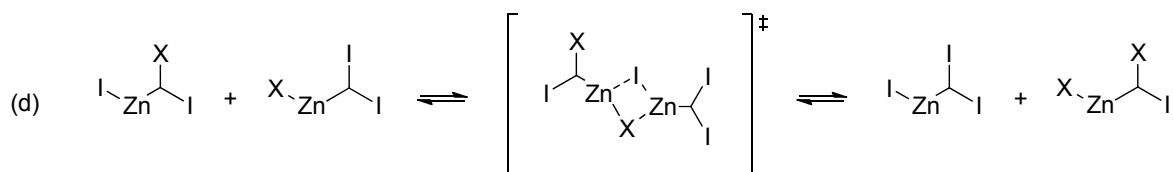
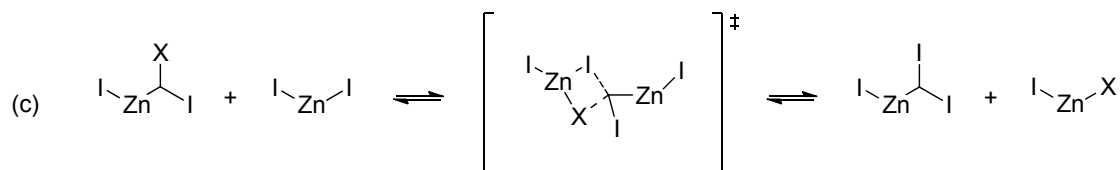
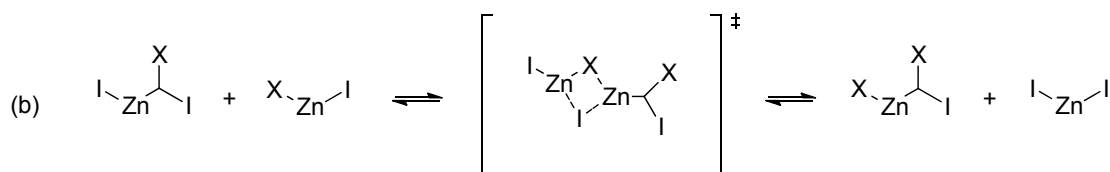
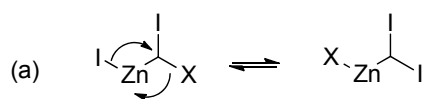
À la lumière de ces études mécanistiques sur la dégradation des carbénoïdes de zinc, il est possible de postuler un mécanisme pour l'échange des halogènes au niveau des carbénoïdes de zinc  $\alpha$ -halogénés (Schéma 38, où  $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$ ). Il y aurait dans un premier temps l'insertion d'un des groupes  $\text{CHXI}$  du carbénoïde de zinc  $\text{Zn}(\text{CHXI})_2$  dans le second, suivie de l'élimination de l'espèce  $\beta$ -halogénée **138**, menant à du  $\text{ZnI}_2$  et du 1,2-dihalogénoéthylène (Schéma 38, (a)). En effet, le 1,2-dichloroéthylène (ion moléculaire :  $m/z$  96 et 98 et le fragment  $\text{ClCH}=\text{CH}$  :  $m/z$  61 et 63) et les deux isomères du 1,2-dibromoéthylène (ion moléculaire :  $m/z$  184, 186 et 188 et le fragment  $\text{BrCH}=\text{CH}$  :  $m/z$  105 et 107) ont été observés par GC/MS lors des expériences de parachèvement de carbénoïdes  $\alpha$ -halogénés avec de l'acide acétique deutéré. Ensuite, il y a équilibration de Schlenk menant au carbénoïde  $\text{IZnCHXI}$  (Schéma 38, (b)).

**Schéma 38.** Mécanisme proposé pour la dégradation du carbénoïde de zinc  $\text{Zn}(\text{CHXI})_2$  ( $\text{X} = \text{Br}, \text{Cl}$ )



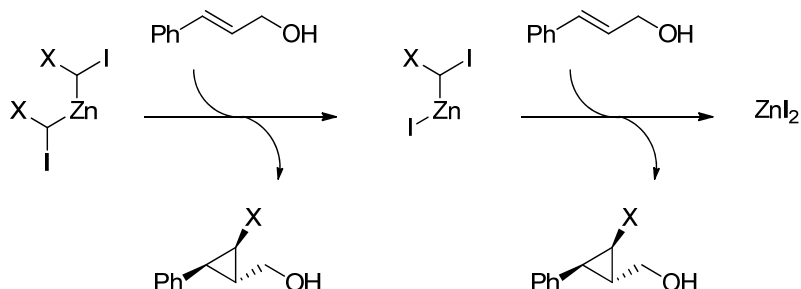
Ce carbénoïde de zinc subirait un brouillage d'halogènes selon cinq modes possibles (Schéma 39). L'échange d'halogènes pourrait être intramoléculaire (Schéma 39, (a)). Il pourrait aussi survenir sous l'action d'halogénures de zinc (Schéma 39, (b) et (c)). Enfin, cet échange pourrait s'opérer entre deux molécules de  $\text{XZnCHXI}$  (Schéma 39, (d) et (e)). Il est aussi possible que le brouillage se produise par une combinaison de ces voies.

**Schéma 39.** Mécanismes proposés pour l'échange des halogènes au niveau des carbénoïdes de zinc  $\alpha$ -halogénés (X = Br, Cl)



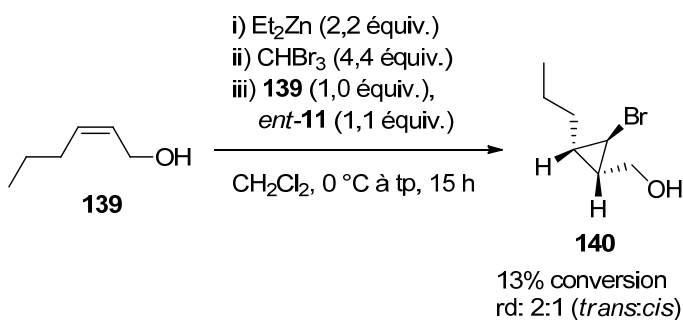
Bien entendu, en présence de l'alcool allylique, du  $\text{ZnI}_2$  serait généré comme sous-produit de l'halogénocyclopropanation et pourrait à son tour contribuer au brouillage des halogènes portés par les carbénoïdes de zinc  $\alpha$ -halogénés (Schéma 40).

**Schéma 40.** Formation de l'iodure de zinc(II) comme sous-produit de l'halogénocyclopropanation



La solution évidente au problème d'échange d'halogènes lors de la bromocyclopropanation stéréosélective repose sur l'utilisation du bromoforme et du diéthylzinc comme précurseurs du carbenoïde de zinc  $\alpha$ -halogéné, de façon à éviter toute présence d'atomes d'iode. Toutefois, seule une modeste consommation de l'alcool allylique **139** a été observée en utilisant cette stratégie (Schéma 41). La faible réactivité du carbenoïde de zinc  $\alpha$ -halogéné  $XZnCHBr_2$ , où  $X = Et$  ou  $CHBr_2$ , s'explique par le fait que l'énergie de dissociation de la liaison C-Br ( $CH_3-Br$  : 69,6 kJ/mol) est supérieure à celle du lien C-I ( $CH_3-I$  : 56,4 kJ/mol).

**Schéma 41.** Bromocyclopropanation stéréosélective avec le carbenoïde de zinc  $\alpha$ -halogéné dérivé du bromoforme et du diéthylzinc

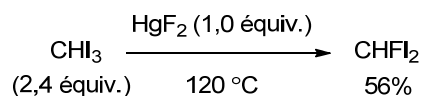


## 2.4 Fluorocyclopropanation stéréosélective d'alcools allyliques

### 2.4.1 Stratégie misant sur l'échange des halogènes au niveau du carbénoïde de zinc $\alpha$ -fluoré

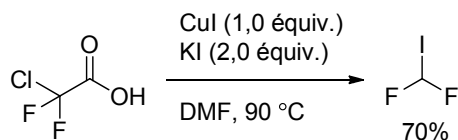
Ayant soulevé la présence du brouillage des halogènes portés par les carbénoïdes de zinc polyhalogénés (Section 2.3.4), nous avons envisagé tirer profit de cette réactivité lors de l'élaboration de conditions pour la fluorocyclopropanation stéréosélective d'alcools allyliques. En effet, le faible nombre de réactions de monofluorocyclopropanations par la voie de la réaction de Simmons-Smith recensées dans la littérature s'explique par l'absence de voies synthétiques efficaces pour accéder au précurseur haloforme, le fluorodiiodométhane.<sup>71</sup> Ainsi, il est nécessaire d'avoir recours à des sels de mercure très toxiques pour synthétiser ce dernier (Schéma 42).<sup>72</sup>

**Schéma 42.** Synthèse du fluorodiiodométhane à partir de l'iodoforme



Il serait plus aisé de se servir du difluoroiodométhane comme haloforme précurseur de carbénoïde de zinc  $\alpha$ -fluoré dans la réaction de fluorocyclopropanation. En effet ce composé est facilement préparé en une étape à partir de précurseurs disponibles commercialement et peu dispendieux (Schéma 43).<sup>73</sup>

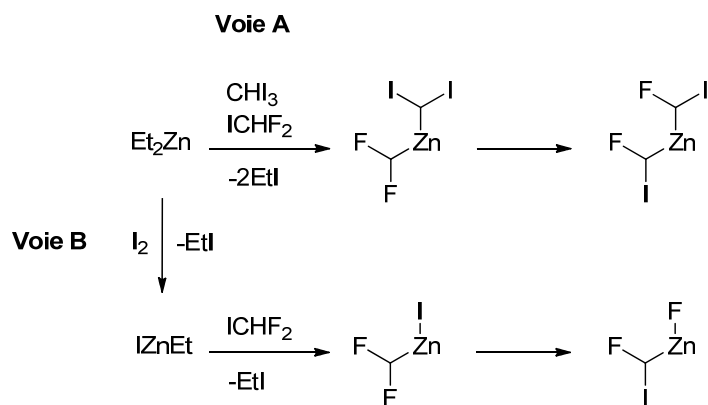
**Schéma 43.** Synthèse du difluoroiodométhane à partir de l'acide chlorodifluoroacétique



En principe, il serait possible de miser sur l'échange des halogènes sur les carbénoïdes de zinc dérivés du diéthylzinc, du difluoroiodométhane et de l'iodoforme (Schéma 44, Voie A) ou de l'iode (Schéma 44, Voie B) pour avoir accès aux carbénoïdes de zinc  $\alpha$ -fluorés

$\text{Zn}(\text{CHIF})_2$  et  $\text{FZnCHIF}$ , respectivement. Il est à noter que le difluoroiodométhane n'est pas un composé promouvant la destruction de la couche d'ozone stratosphérique.<sup>74</sup>

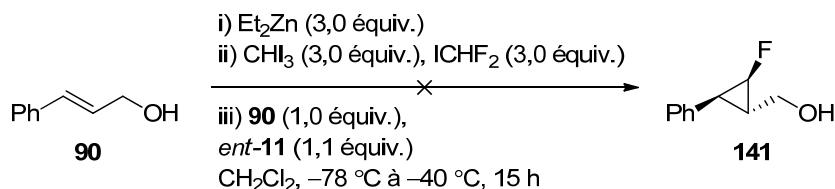
**Schéma 44.** Génération des carbénoïdes de zinc  $\alpha$ -fluorés par la voie d'échange d'halogènes



## 2.4.2 Optimisation de la réaction

La première tentative a donc reposé sur l'utilisation de l'iodoforme comme source d'iode (Schéma 44, Voie A). Malheureusement, aucune trace du fluorocyclopropane **141** n'a été observée en utilisant cette approche (Schéma 45).

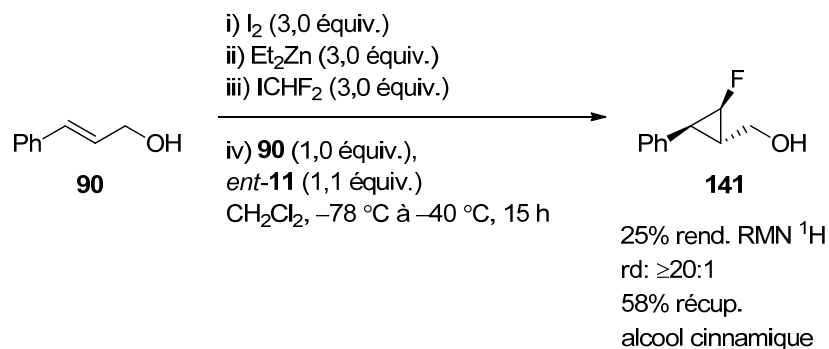
**Schéma 45.** Fluorocyclopropanation de l'alcool cinnamique avec le carbénoïde de zinc dérivé de  $\text{EtZnCHI}_2$  et du difluoroiodométhane



La seconde stratégie (Schéma 44, Voie B) utilisant l'iode moléculaire comme source d'iode s'est avérée plus prometteuse, avec une conversion partielle de l'alcool cinnamique pour donner le fluorocyclopropane **141** correspondant avec une excellente diastéréosélectivité (Schéma 46).



**Schéma 46.** Fluorocyclopropanation de l'alcool cinnamique avec le carbénoïde de zinc dérivé de l'iodoéthylzinc et du difluoroiodométhane



L'aspect de la réaction, à  $-78\text{ }^{\circ}C$  tout comme à  $-40\text{ }^{\circ}C$ , était une suspension blanche et il semblait opportun d'ajouter un cosolvant pour solubiliser le  $IZnCHF_2$  et ainsi potentiellement faciliter la formation du  $FZnCHIF$  probablement impliqué dans la réaction de fluorocyclopropanation. En effet, l'utilisation de cosolvants à caractère base de Lewis comme le diéthyl éther ou le THF s'est auparavant avérée nécessaire à la solubilisation d'espèces organozinciques telles que  $IZnEt$ ,  $IZnCH_2I$  et  $Zn(CH_2I)_2$  dans le dichlorométhane.<sup>75</sup> Ainsi, une gamme de cosolvants ayant différents caractères de base de Lewis ont été étudiés et sont rapportés au Tableau 8 en ordre croissant de basicité de Lewis selon leur constante de complexation ( $pK_{BHX}$ ) avec le 4-fluorophénol.<sup>76</sup> Cette échelle de basicité de Lewis se réfère à la propension qu'ont les bases de Lewis à former des liens hydrogènes avec le 4-fluorophénol selon l'équation  $pK_{BHX} = -\log_{10}[1/(K_c/1\text{ mol}^{-1})] = \log_{10}(K_c/1\text{ mol}^{-1})$ , où  $K_c$  est la constante d'équilibre pour la formation d'un pont hydrogène entre le 4-fluorophénol et une base de Lewis dans le  $CCl_4$ , à  $25\text{ }^{\circ}C$ .  $K_c$  est quant à lui déterminé par la concentration à l'équilibre de 4-fluorophénol, laquelle est mesurée par l'absorbance de la bande infrarouge  $\nu(OH)$  à  $3614\text{ cm}^{-1}$  par spectrométrie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR). L'incorporation de six (entrée 3) ou de trois (entrée 4) équivalents de diéthyl éther par rapport à l'alcool cinnamique a mené à la solubilisation du carbénoïde et à une conversion complète. La quantité de diéthyl éther a pu être réduite davantage (entrées 5-7) sans pour autant affecter la ni diastéréo- ni l'énantiosélectivité de la réaction. Lorsque la quantité de diéthyl éther est de 0,50 équivalent (entrée 7), la réaction

reste hétérogène, ce qui explique la conversion partielle dans ces conditions. L'utilisation de 3,0 équivalents d'anisole comme cosolvant (entrée 2) a aussi mené à une suspension, ce qui laisse supposer l'absence de coordination significative de l'anisole aux composés organozinciques en vertu de sa faible basicité de Lewis. Par conséquent, des résultats très similaires à ceux obtenus en l'absence d'un cosolvant (entrée 1) ont été observés dans ce cas. Le THF a complètement inhibé la réaction probablement en vertu de sa relativement forte basicité de Lewis (entrée 15). D'ailleurs, il a été rapporté qu'aucune conversion n'est également observée pour la réaction de fluorocyclopropanation utilisant le  $\text{FCH}_2\text{I}$  comme précurseur de  $\text{EtZnCHFI}$  et le THF comme solvant.<sup>77</sup> Un résultat similaire a été obtenu avec le DME et il est plausible que ce dernier, en tant que ligand bidentate, complexe également de façon trop importante le carbénoïde de zinc (entrée 12).

Il est possible d'expliquer les différences de réactivité en fonction du cosolvant en considérant la réactivité des carbénoïdes de zinc. Les études préliminaires de Simmons<sup>69</sup> et Furukawa<sup>78</sup> ont établi que les carbénoïdes de Simmons-Smith ( $\text{IZnCH}_2\text{I}$ ) et Furukawa ( $\text{EtZnCH}_2\text{I}$ ) sont des réactifs électrophiles, puisque la cyclopropanation d'alcènes plus substitués et donc électroniquement plus riches s'effectue plus rapidement qu'avec des alcènes moins substitués. Par conséquent, l'utilisation de solvants complexants tels que DME et THF diminue en règle générale la réactivité ou l'électrophilie de ces espèces en complexant les atomes de zinc des carbénoïdes, augmentant ainsi leur densité électronique.<sup>79</sup> Ceci explique qu'aucune conversion n'a été observée avec ces cosolvants à fort caractère base de Lewis.

L'utilisation de deux équivalents de MTBE mène à la conversion partielle de l'alcool cinnamique en raison de son caractère base de Lewis plus fort que celui du diéthyl éther (entrée 13 vs 3). L'utilisation d'un équivalent de MTBE donne une conversion totale mais le fluorocyclopropane obtenu possède un excès énantiomère moins élevé que lorsque la réaction est effectuée avec le diéthyl éther (entrée 14 vs 4). Ceci pourrait s'expliquer par la compétition du groupement amide du ligand chiral de type dioxaborolane et du MTBE pour la coordination à l'atome de zinc ou par l'encombrement stérique plutôt important induit par la complexation du MTBE, qui pourrait modifier la conformation réactive de façon à

diminuer l'écart énergétique entre les états de transition diastéréomériques de la fluorocyclopropanation stéréosélective.

Dans l'optique d'améliorer l'énantiosélectivité de la fluorocyclopropanation, qui donne le cyclopropane **141** avec 83% ee, quelques modifications au protocole expérimental ont été apportées. En premier lieu, la réaction a été effectuée avec 1,3 équivalents (entrée 8) du ligand dioxaborolane plutôt que 1,1 équivalents (entrée 4), puisque la réaction de cyclopropanation stéréosélective de Charette employant le  $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2$  s'est avérée plus stéréosélective en employant 1,2 vs 1,1 équivalents du ligand chiral.<sup>80</sup> Cependant, la même énantiosélectivité a été observée dans ces conditions. Étant donné la relation existant entre la température réactionnelle et le rapport énantiomère d'une réaction ( $\Delta G = RT \ln K$ , où  $K$  est le rapport énantiomère et  $\Delta G$  est la différence énergétique entre les états de transition diastéréomériques)<sup>81</sup>, un abaissement de la température réactionnelle pourrait mener à de meilleurs excès énantiomères. La température réactionnelle a donc été maintenue à  $-78^\circ\text{C}$  pour la totalité de la durée de la réaction, plutôt que réchauffée à  $-40^\circ\text{C}$  par la suite (entrée 9 vs 4). Toutefois, la récupération quasi-quantitative de l'alcool cinnamique a été observée, témoignant soit de l'absence de formation de  $\text{FZnCHFI}$  ou de sa faible réactivité à cette température. Afin de déterminer si la formation incomplète de  $\text{IZnCHF}_2$  à  $-78^\circ\text{C}$  et la complexation compétitive du  $\text{EtZnI}$  résiduel avec les groupements amides de la dioxaborolane pourrait être responsable des excès énantiomères systématiquement inférieurs à 90% observés dans ces essais, la réaction a été effectuée à  $-40^\circ\text{C}$  sur toute la durée réactionnelle (entrée 10). Toutefois, une légère baisse en énantiosélectivité a été observée, donnant **141** avec 80% ee. Ceci suggère que soit la formation de  $\text{IZnCHF}_2$  s'effectue bel et bien à  $-78^\circ\text{C}$  ou que le  $\text{EtZnI}$  complexé aux groupes amides de la dioxaborolane peut facilement être délogé par le carbénoïde à  $-78^\circ\text{C}$  et à  $-40^\circ\text{C}$ . Enfin, la livraison du dioxaborolane 2 min avant l'alcool cinnamique (entrée 11) plutôt qu'une livraison simultanée des deux réactifs a également conduit à une baisse d'énantiosélectivité.

**Tableau 8.** Optimisation de la réaction de fluorocyclopropanation stéréosélective de l'alcool cinnamique

$\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH}$  (**90**)  $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, -78\text{ }^\circ\text{C} \text{ à } -40\text{ }^\circ\text{C}, 15\text{ h}]{\begin{array}{l} \text{i) I}_2 (3,0 \text{ équiv.}), \text{cosolvant (x équiv.)} \\ \text{ii) Et}_2\text{Zn (3,0 équiv.)} \\ \text{iii) ICHF}_2 (3,0 \text{ équiv.)} \\ \text{iv) } \mathbf{90} (1,0 \text{ équiv.}), \\ \text{ent-}\mathbf{11} (1,1 \text{ équiv.}) \end{array}}$   $\text{Ph}-\text{CH}(\text{F})-\text{CH}_2\text{OH}$  (**141**)

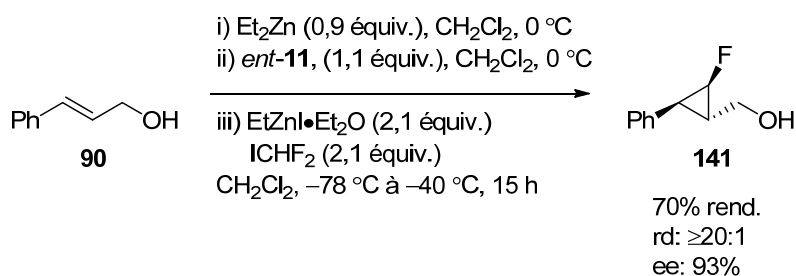
| entrée          | cosolvant         | $x$<br>(équiv.) | rend.<br><b>141</b><br>(%) <sup>a</sup> | récup. alcool<br>cinnamique<br>(%) <sup>a</sup> | rd <sup>b</sup> | ee<br>(%) <sup>c</sup> | $pK_{\text{BHX}}$ <sup>d</sup> |
|-----------------|-------------------|-----------------|---|---|-----------------|------------------------|--------------------------------|
| 1               | aucun             | -               | 25                                      | 58  | $\geq 20:1$     | -                      | -                              |
| 2               | anisole           | 3,0             | 30                                      | 47  | $\geq 20:1$     | -                      | -0,07                          |
| 3               | Et <sub>2</sub> O | 6,0             | 76                                      | 0   | $\geq 20:1$     | 82                     | 1,01                           |
| 4               | Et <sub>2</sub> O | 3,0             | 79                                      | 0   | $\geq 20:1$     | 83                     | 1,01                           |
| 5               | Et <sub>2</sub> O | 1,5             | 87                                      | 0   | $\geq 20:1$     | 83                     | 1,01                           |
| 6               | Et <sub>2</sub> O | 1,0             | 78                                      | 0   | $\geq 20:1$     | 83                     | 1,01                           |
| 7               | Et <sub>2</sub> O | 0,5             | 66                                      | 8   | $\geq 20:1$     | 85                     | 1,01                           |
| 8 <sup>e</sup>  | Et <sub>2</sub> O | 3,0             | 78                                      | 0   | $\geq 20:1$     | 83                     | 1,01                           |
| 9 <sup>f</sup>  | Et <sub>2</sub> O | 3,0             | 0                                       | 94  | -               | -                      | 1,01                           |
| 10 <sup>g</sup> | Et <sub>2</sub> O | 3,0             | 89                                      | 0   | $\geq 20:1$     | 80                     | 1,01                           |
| 11 <sup>h</sup> | Et <sub>2</sub> O | 3,0             | 88                                      | 0   | $\geq 20:1$     | 77                     | 1,01                           |
| 12              | DME               | 3,0             | 0                                       | 100   | -               | -                      | 1,02                           |
| 13              | MTBE              | 6,0             | 39                                      | 46  | $\geq 20:1$     | -                      | 1,19                           |
| 14              | MTBE              | 3,0             | 79                                      | 0   | $\geq 20:1$     | 75                     | 1,19                           |
| 15              | THF               | 6,0             | 0                                       | 100   | -               | -                      | 1,28                           |

<sup>a</sup> Rendement RMN <sup>1</sup>H en utilisant le 1,3,5-trimethoxybenzène comme standard interne. <sup>b</sup> Déterminé par RMN <sup>1</sup>H à partir du brut réactionnel. <sup>c</sup> Déterminé par SFC sur une phase stationnaire chirale. <sup>d</sup> Constante de complexation avec le 4-fluorophenol. <sup>e</sup> 1,3 équiv. du ligand dioxaborolane *ent*-**11** ont été utilisés. <sup>f</sup> La réaction a été effectuée à -78 °C pour toute la durée réactionnelle. <sup>g</sup> La réaction a

été effectuée à  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  pour toute la durée réactionnelle.<sup>h</sup> Le ligand dioxaborolane *ent*-**11** a été ajouté à la solution de carbénoïde 2 min avant l'alcool cinnamique.

La précomplexation d'un alkoxyde de zinc, formé à partir de l'alcool cinnamique et du diéthylzinc, au ligand chiral de type dioxaborolane et l'addition de la solution de ce complexe borate à une solution du carbénoïde préformé a mené à l'isolation du fluorocyclopropane désiré comme un seul diastéréoisomère avec 93% d'excès énantiomère (Schéma 47). Ce résultat indique que dans les cas où la fluorocyclopropanation est réalisée sans précomplexation de l'alkoxyde de zinc au ligand chiral, la réaction d'arrière-plan est compétitive avec la fluorocyclopropanation stéréosélective. Cette réaction d'arrière-plan plus importante que dans le cas de la chloro- ou de l'iodocyclopropanation stéréosélective pourrait s'expliquer par la plus grande réactivité du carbénoïde de zinc, en raison de la présence d'au moins un atome de fluor électronégatif sur le carbone du carbénoïde ( $\text{IZnCHF}_2$  ou  $\text{FZnCHFI}$ ) et d'un halogène lié au zinc. Ceci est venu conclure l'optimisation de la fluorocyclopropanation stéréosélective.

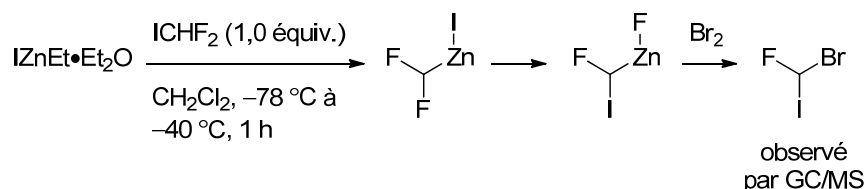
**Schéma 47.** Conditions optimales pour la fluorocyclopropanation énantio- et diastéréosélective de l'alcool cinnamique



### 2.4.3 Considérations mécanistiques

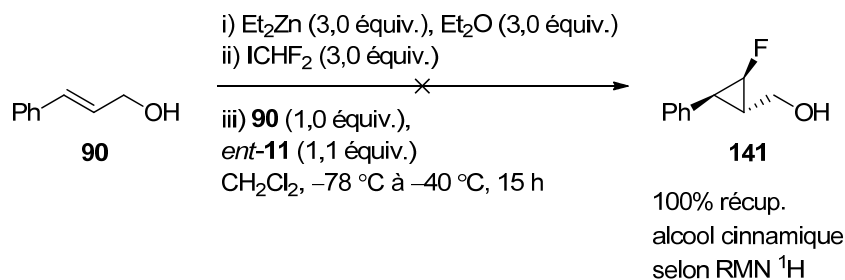
La prochaine étape consistait à déterminer quel était l'espèce réactive lors de la fluorocyclopropanation. Le carbénoïde de zinc a donc été formé dans les conditions usuelles et traité avec un excès de brome (10 équiv.) (Schéma 48). Après un parachèvement réducteur de la réaction, le bromofluoriodométhane a été observé par GC/MS (ion moléculaire :  $m/z$  238, fragment  $\text{FCHI}$  :  $m/z$  159 et fragment  $\text{FCHBr}$   $m/z$  111).

**Schéma 48.** Étude du parachèvement du carbénoïde  $\alpha$ -fluoré avec du brome moléculaire

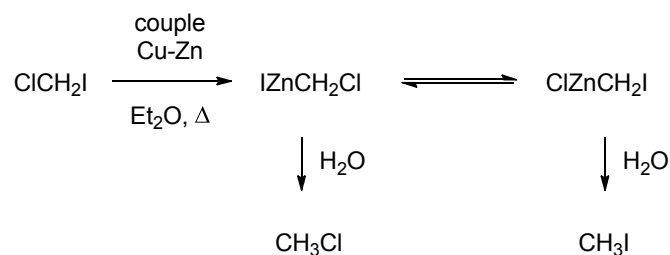


De plus, la réaction réalisée en l'absence d'iode a mené à la récupération quantitative de l'alcool cinnamique, indiquant que le  $\text{EtZnCHF}_2$  n'est pas une espèce réactive pour la fluorocyclopropanation (Schéma 49).

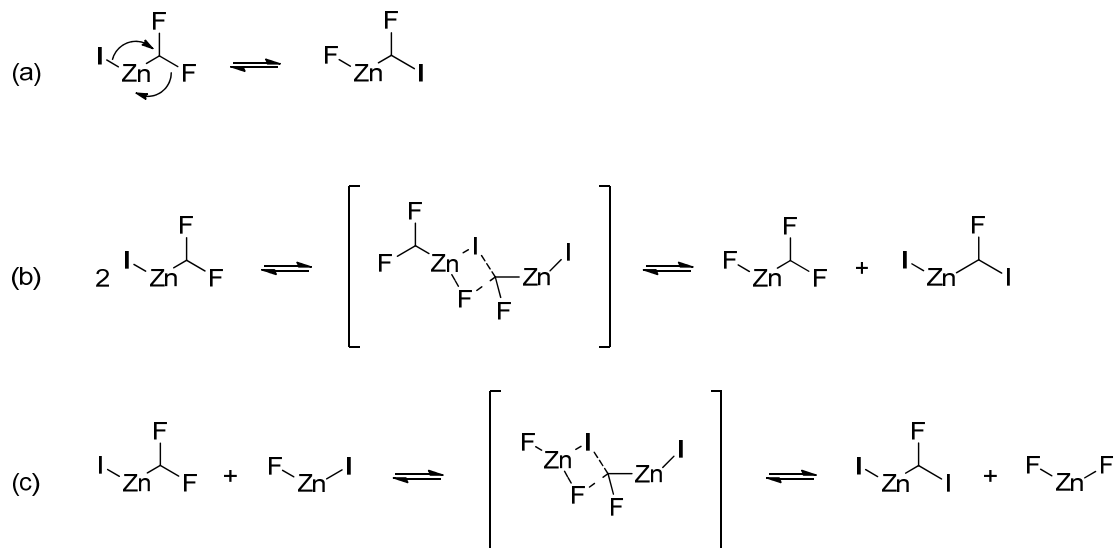
**Schéma 49.** Tentative de fluorocyclopropanation en l'absence d'iode



L'analyse de ces deux dernières expériences suggère fortement que le  $\text{XZnCHFI}$ , où  $\text{X} = \text{F}$  ou  $\text{I}$ , est formé dans les conditions réactionnelles utilisées et que ce carbénoïde est l'espèce réactive lors de la fluorocyclopropanation. En fait, Simmons et Smith ont observé un équilibre similaire dans le cas de carbénoïdes de zinc mixtes générés à partir du chloriodométhane et du couple cuivre-zinc à reflux dans l'éther (Schéma 50).<sup>69</sup> Après avoir filtré le milieu réactionnel et parachévé le filtrat avec de l'eau, ils ont observés de l'iodométhane et du chlorométhane par chromatographie gazeuse.

**Schéma 50.** Échange d'halogènes observé par Simmons et Smith

Trois mécanismes sont envisageables pour expliquer la formation du carbénoïde  $\text{XZnCHF}_2$ , où  $\text{X} = \text{F}$  ou  $\text{I}$  (Schéma 51). Le brouillage des halogènes pourrait être intramoléculaire (Schéma 51, (a)), ou bien de nature intermoléculaire impliquant deux molécules de carbénoïde (Schéma 51, (b)). Une fois la fluorocyclopropanation amorcée, il se pourrait aussi que le sous-produit réactionnel  $\text{FZnI}$  soit impliqué dans l'échange d'halogènes (Schéma 51, (c)).

**Schéma 51.** Mécanismes proposés pour la formation du carbénoïde de zinc  $\alpha$ -fluoré  $\text{XZnCHF}_2$  ( $\text{X} = \text{F}, \text{I}$ )

## 2.5 Conclusion

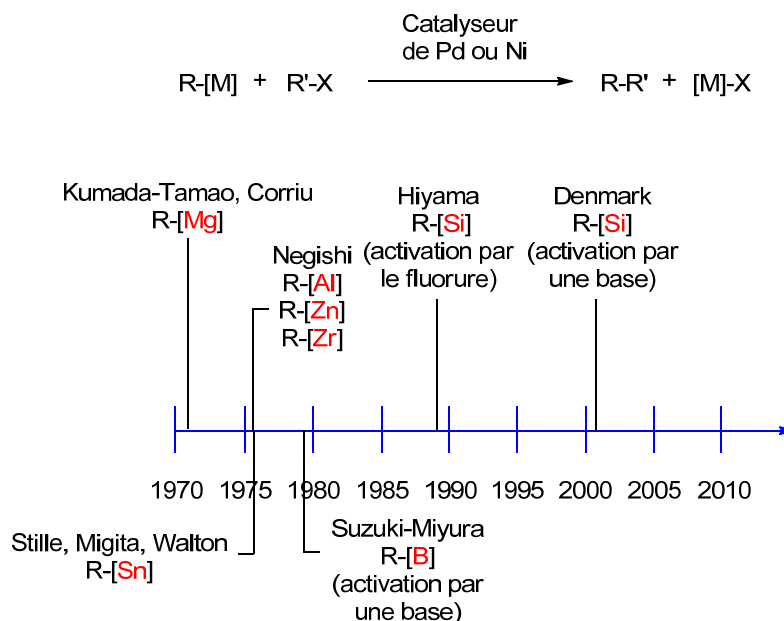
En conclusion, ce chapitre a relaté nos efforts pour l'halogénocyclopropanation énantio- et diastéréosélective d'alcools allyliques à l'aide du ligand chiral dioxaborolane. Ainsi, une multitude de composés 2,3-iodocyclopropanes possédant des excès énantiomères élevés ont été synthétisés. Ces derniers ont été fonctionnalisés par l'entremise de l'échange métal-halogène suivi du traitement avec un électrophile ou via un couplage croisé de Negishi, permettant ainsi la préparation d'une vaste gamme d'unités cyclopropanées 1,2,3-trisubstituées énantioenrichies. De plus, la synthèse formelle d'un inhibiteur de protéase HIV comportant deux unités cyclopropanes 1,2,3-trisubstituées a été réalisée afin de démontrer l'utilité synthétique de cette méthodologie. La chlorocyclopropanation stéréosélective a été réalisée en utilisant le chlorodiiodométhane comme précurseur du carbénoïde  $\alpha$ -halogéné. Toutefois, il était impossible d'effectuer la bromocyclopropanation stéréosélective en employant le bromodiiodométhane, puisque la réaction d'iodocyclopropanation était compétitive avec la réaction désirée. En s'interrogeant davantage sur l'origine de l'iodocyclopropanation, il a été possible de constater un échange des halogènes portés par les carbénoïdes de zinc  $\alpha$ -halogénés. Il a alors été démontré que cette réaction de brouillage peut être mise à profit lors de la fluorocyclopropanation stéréosélective à partir de l'iodoéthylzinc et de l'iododifluorométhane.



## CHAPITRE 3 :

### Le couplage croisé de Hiyama-Denmark

La formation de liens carbone-carbone entre un composé organohalogéné ou pseudohalogéné et un composé organométallique sous l'action catalytique d'un métal de transition s'est développée au cours des quarante dernières années et est devenue l'une des voies réactionnelles les plus utilisées en synthèse organique moderne.<sup>82</sup> Les contributions marquantes dans le domaine des couplages croisés par catalyse avec des complexes de palladium ou de nickel sont rapportées à la Figure 12.

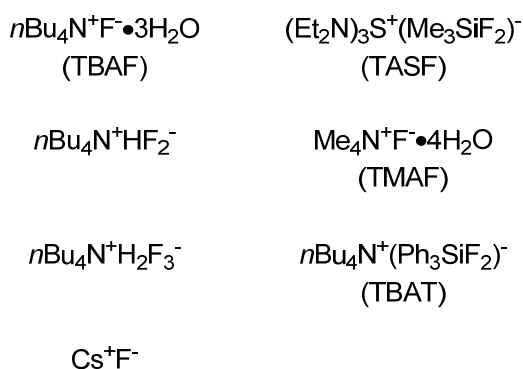


**Figure 12.** Chronologie du développement des réactions de couplage croisé

Ainsi, Kumada et Corriu découvrirent de façon indépendante que des réactifs de Grignard, en présence de quantités catalytiques de complexes de nickel-phosphine, peuvent participer à des réactions de couplage croisé avec des halogénures d'alcène ou d'aryle, menant ainsi à l'éclosion d'un nouveau pan de recherche.<sup>83</sup> En 1976, le groupe de Negishi a développé le couplage croisé de composés d'organoaluminium, suivi des organozinciques et des organozirconiens, diminuant ainsi la basicité de l'espèce organométallique impliquée et améliorant de concert la tolérance vis-à-vis les groupements fonctionnels des molécules impliquées dans la réaction.<sup>84</sup> Bien que le couplage de réactifs d'organoétain ait d'abord été rapporté en 1976,<sup>85</sup> le groupe de Stille a mis au point des conditions réactionnelles plus

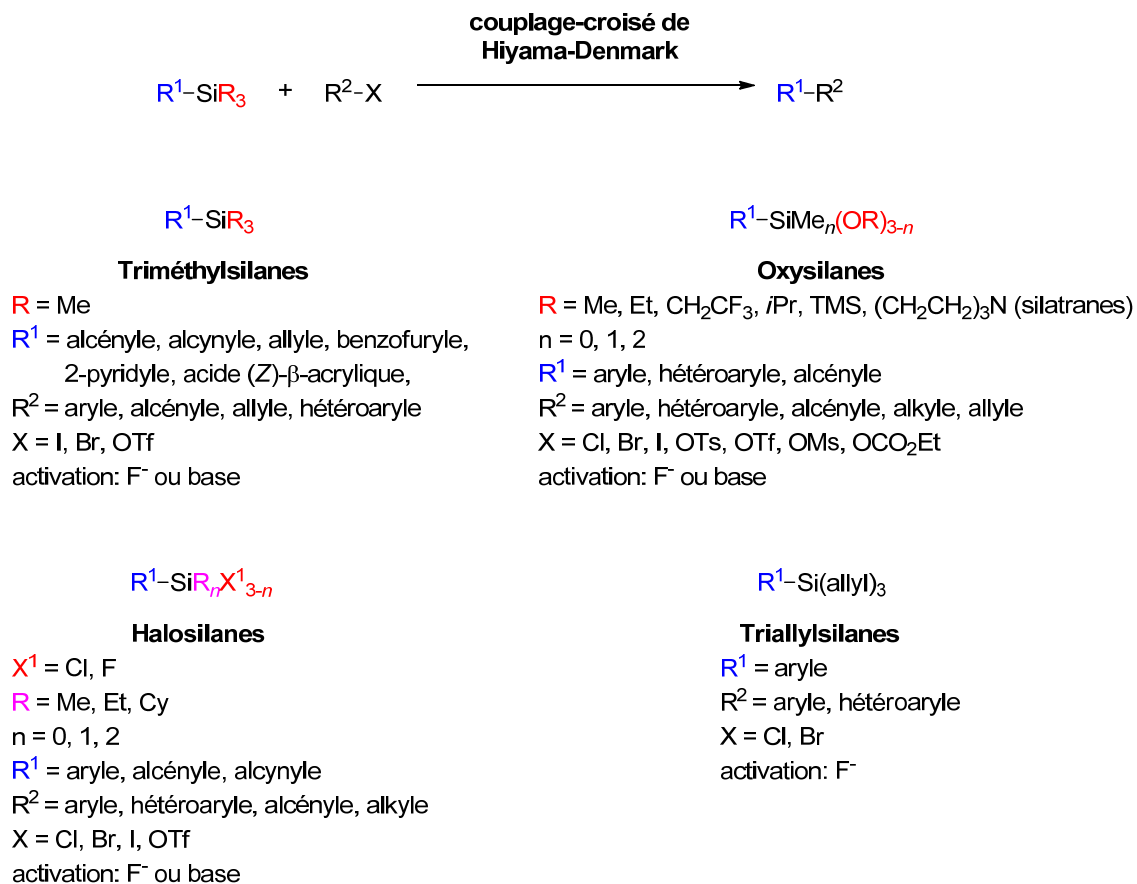
douces, donnant de meilleurs rendements.<sup>86</sup> Malgré la robustesse de la réaction de Stille en raison de la stabilité des réactifs d'organoétain et de leur compatibilité avec de nombreux groupements fonctionnels, un inconvénient majeur de cette réaction est la toxicité des sous-produits d'organoétain générés.<sup>87</sup> Suzuki et Miyaura ont rapporté en 1979 la réaction de vinylboronates avec des halogénures d'aryle et de vinyle par catalyse avec des complexes de palladium et sous l'effet activant d'une base.<sup>88</sup> De nos jours, la réaction de Suzuki-Miyaura demeure la réaction de couplage croisé la plus employée en raison des nombreux avantages associés à celle-ci.<sup>89</sup> On dénote notamment les conditions réactionnelles douces menant à de bons rendements des produits de couplage, la grande accessibilité des produits de départ, la rétention de la stéréochimie lors du couplage, l'excellente tolérance de groupements fonctionnels, l'importante étendue réactionnelle et la faible toxicité des composés borylés.<sup>90</sup> Malgré ses atouts, le couplage croisé de Suzuki-Miyaura comporte certains inconvénients, tels que la protodéborylation, l'homocouplage des produits de départ et l'incorporation du noyau aromatique d'un ligand phosphine au produit de couplage.<sup>90a</sup> Il est donc nécessaire de développer d'autres réactions de couplages croisés pouvant remédier à ces problèmes et agir à titre de compléments à la réaction de Suzuki-Miyaura.<sup>89</sup> Une décennie plus tard, Hiyama a rapporté que les organosilanes peuvent participer à des réactions de couplage croisé lorsque activés par l'ion fluorure.<sup>91</sup> Les nombreux développements au cours des trente dernières années ont donné leur lettre de noblesse aux organosilanes en tant que partenaires privilégiés de couplages croisés catalysés par des complexes de palladium avec des halogénures ou pseudohalogénures organiques. Ainsi, le développement de nouveaux organosilanes et de conditions réactionnelles modifiées a grandement amélioré l'étendue réactionnelle de cette réaction. Le couplage croisé de Hiyama-Denmark offre de nombreux avantages par rapport à certaines méthodes développées antérieurement, soit des conditions réactionnelles douces, la rétention de la stéréochimie lors du couplage, la faible toxicité et la stabilité des organosilanes.<sup>92</sup>

Les travaux initiaux de Hiyama ont misé sur l'affinité marquée de l'ion fluorure envers le silicium (énergie de dissociation du lien  $\text{F}_3\text{Si}-\text{F}$  : 160 kcal/mol vs 130 kcal/mol pour  $\text{F}_3\text{C}-\text{F}$ )<sup>93</sup> afin d'améliorer le taux de transmétallation à travers la formation d'intermédiaires siliconates pentacoordinés.<sup>94</sup> Lors de la formation du complexe pentacoordiné, la transmétallation est facilitée par la polarisation accrue du lien Si-C.<sup>92e</sup> Au fil des années, plusieurs autres sources d'ions fluorures ont été rapportées suite à l'utilisation initiale du difluorotriméthylsilicate de tris(diméthylamino)sulfonium (TASF, Figure 13).<sup>91,95</sup> Par exemple, DeShong a développé le difluorotriphénylsilicate de tétrabutylammonium (TBAT), soit une source de fluorure nucléophile anhydre.<sup>96</sup>



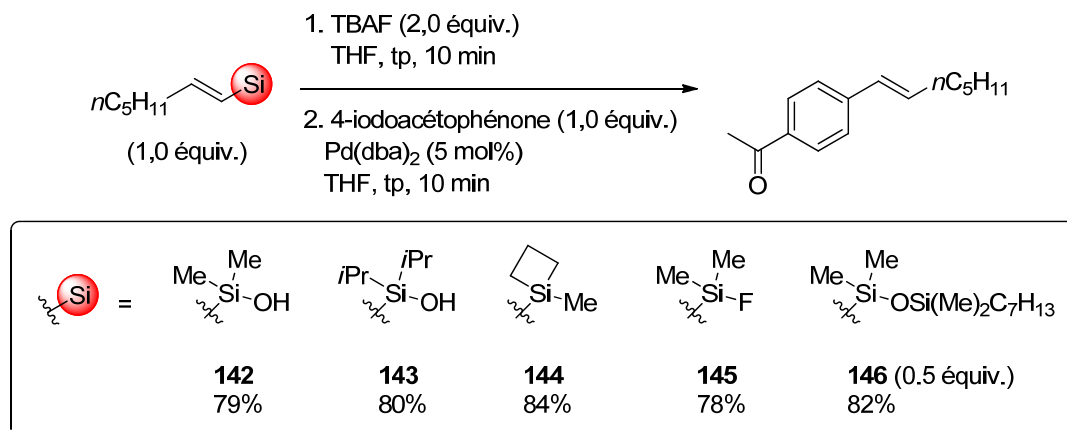
**Figure 13.** Sources de fluorure nucléophile utilisées couramment dans les couplages croisés de composés organosilylés

Suite à la contribution initiale de Hiyama et d'autres groupes avec des triméthylsilanes,<sup>91,97</sup> la réactivité des organosilanes dans les couplages croisés a été améliorée en introduisant des hétéroatomes comme ligands au niveau de l'atome de silicium, formant ainsi des halo- et des oxysilanes (Figure 14).<sup>89,98,99</sup> Les chloro-et fluorosilanes se sont particulièrement illustrés par leur réactivité dans les couplages croisés. Toutefois, ces réactifs ont le désavantage d'être sensibles à l'hydrolyse et donc plus difficiles à manipuler.<sup>92e</sup> En vue d'améliorer la stabilité de l'organosilane à l'humidité, Hiyama et ses collaborateurs ont développé des réactifs plus robustes, soit les triallylsilanes. Ceux-ci peuvent être convertis aisément en des espèces réactives, des trifluorosilanes, sous l'effet du fluorure de tétrabutylammonium.<sup>100</sup>

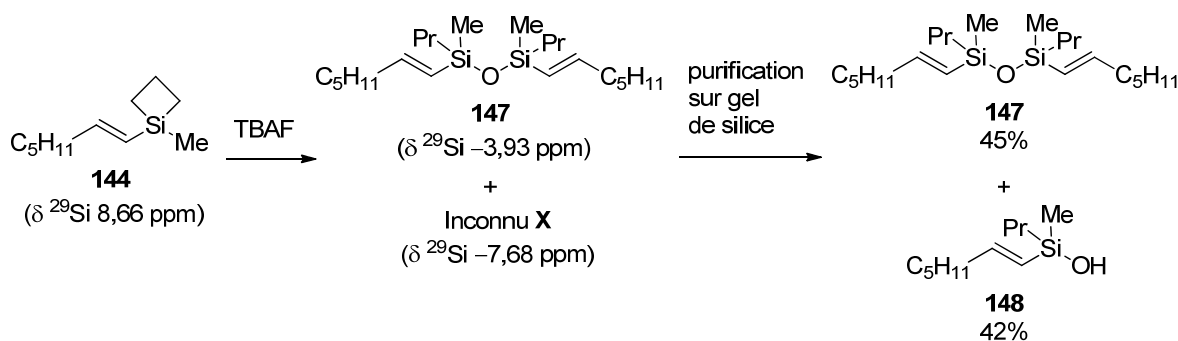


**Figure 14.** Catégories de silanes employées dans le couplage croisé de Hiyama-Denmark

Dans le cadre de ses travaux portant sur l'acidité de Lewis promue par la tension de cycle des silacyclobutanes, le groupe de Denmark a employé ces silanes avec succès dans le couplage croisé de Hiyama employant le TBAF comme source d'ions fluorures.<sup>101</sup> Denmark et ses collaborateurs ont constaté que l'emploi du silacyclobutane **144**, des silanols **142** ou **143**, du fluoro(diméthyl)silane **145** ou bien du disiloxane **146** dans le couplage croisé donnait des rendements similaires (Schéma 52), ce qui les ont porté à la supposition d'un intermédiaire commun.

**Schéma 52.** Organosilanes utilisés dans le couplage de Hiyama-Denmark

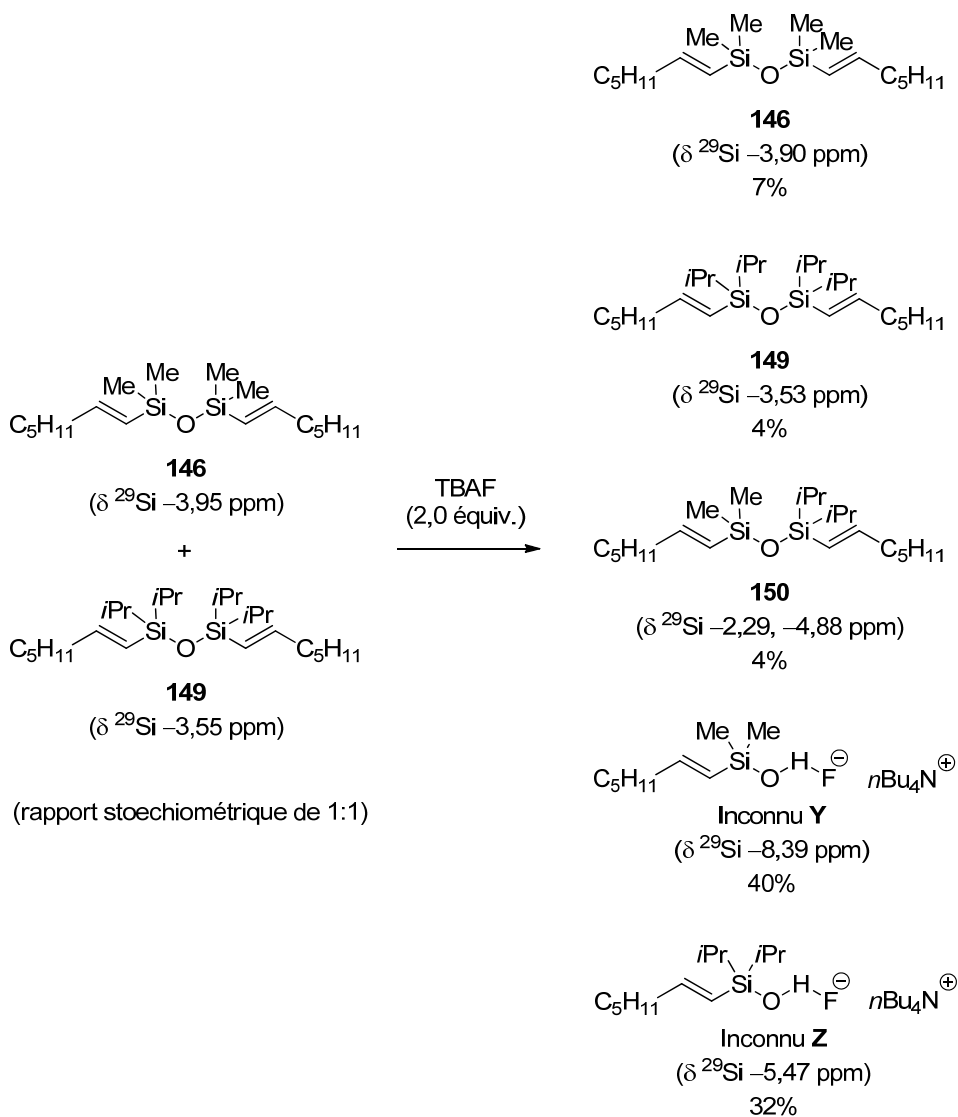
Une étude plus approfondie de la nature des produits de la réaction du TBAF et du silacyclobutane **144** a mené à l'observation du disiloxane **147** et de l'inconnu **X** par RMN  $^{29}\text{Si}$  et à l'isolation du disiloxane **147** et du silanol **148** (Schéma 53).<sup>102</sup>

**Schéma 53.** Étude de la nature des sous-produits de la réaction du TBAF et du silacyclobutane **144**

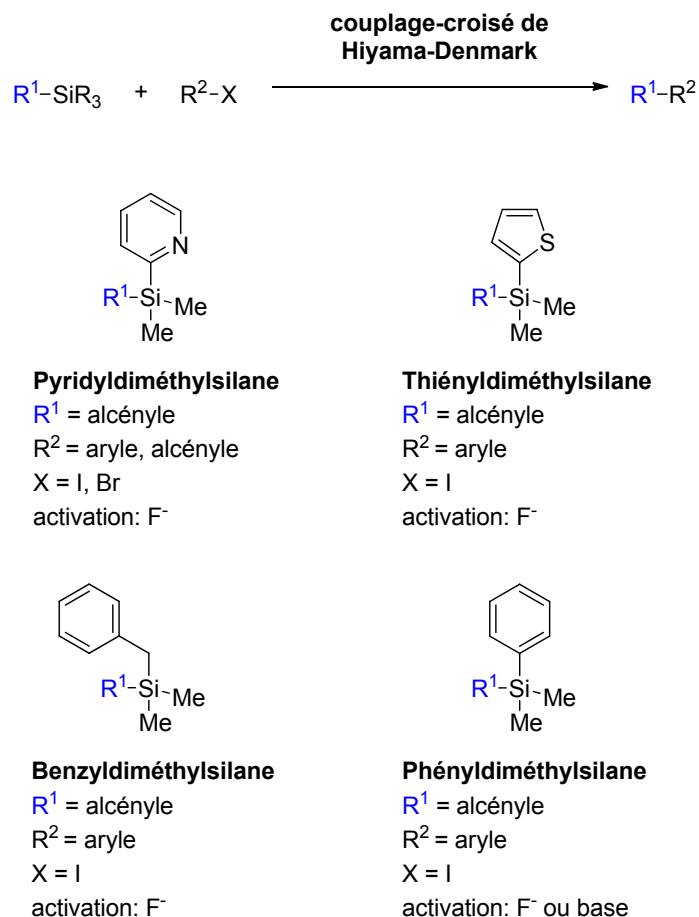
La nature de l'inconnu **X** a été établie par l'étude RMN  $^{29}\text{Si}$  d'un mélange équimolaire des disiloxanes **146** et **149** avec du TBAF. En plus d'observer les signaux propres aux disiloxanes **146**, **149** et au disiloxane mixte **150**, deux autres signaux ne correspondant à aucun silane ou disiloxane ont été notés (Inconnus **Y** et **Z**, Schéma 54). Puisqu'il n'y avait pas trois mais bien deux signaux inconnus, Denmark et ses collaborateurs ont pu conclure que les inconnus **Y** et **Z** étaient des espèces monomériques, où un atome de silicium est lié à deux groupes alkyles, une chaîne (*E*)-heptényle et à un hétéroatome. D'autre part, les

signaux RMN  $^{29}\text{Si}$  des inconnus **X** ( $\delta -7,68$  ppm), **Y** ( $\delta -8,39$  ppm) et **Z** ( $\delta -5,47$  ppm) ne se situaient pas dans l'intervalle ( $\delta -75$  à  $-130$  ppm) caractéristique des espèces de silicium pentavalent, confirmant alors la présence d'espèces de silicium tétravalent ( $\delta +30$  à  $-30$  ppm). Ayant exclu la possibilité que l'espèce inconnue **X** résulte de la déprotonation du silanol **148** par l'ion fluorure pour donner un silicate de tétrabutylammonium (le silicate de tétraméthylammonium dérivé de **142** a un signal RMN  $^{29}\text{Si}$   $\delta -26,23$  ppm), il a été conclu qu'il y avait formation d'un pont hydrogène entre l'ion fluorure et l'hydrogène porté par le groupe silanol. La nature exacte de l'espèce effectuant la transmétallation demeure inconnue.

**Schéma 54.** Étude RMN  $^{29}\text{Si}$  visant à élucider la structure de l'inconnu **X**



Plusieurs autres organosilanes stables générant des silanols sous l'action d'une source de fluorure hydratée ou d'une base ont été développés, notamment les 2-pyrydyl,<sup>103</sup> 2-thiényl,<sup>104</sup> benzyl-<sup>105</sup> et phénylsilanes<sup>106</sup> (Figure 15).<sup>89</sup>



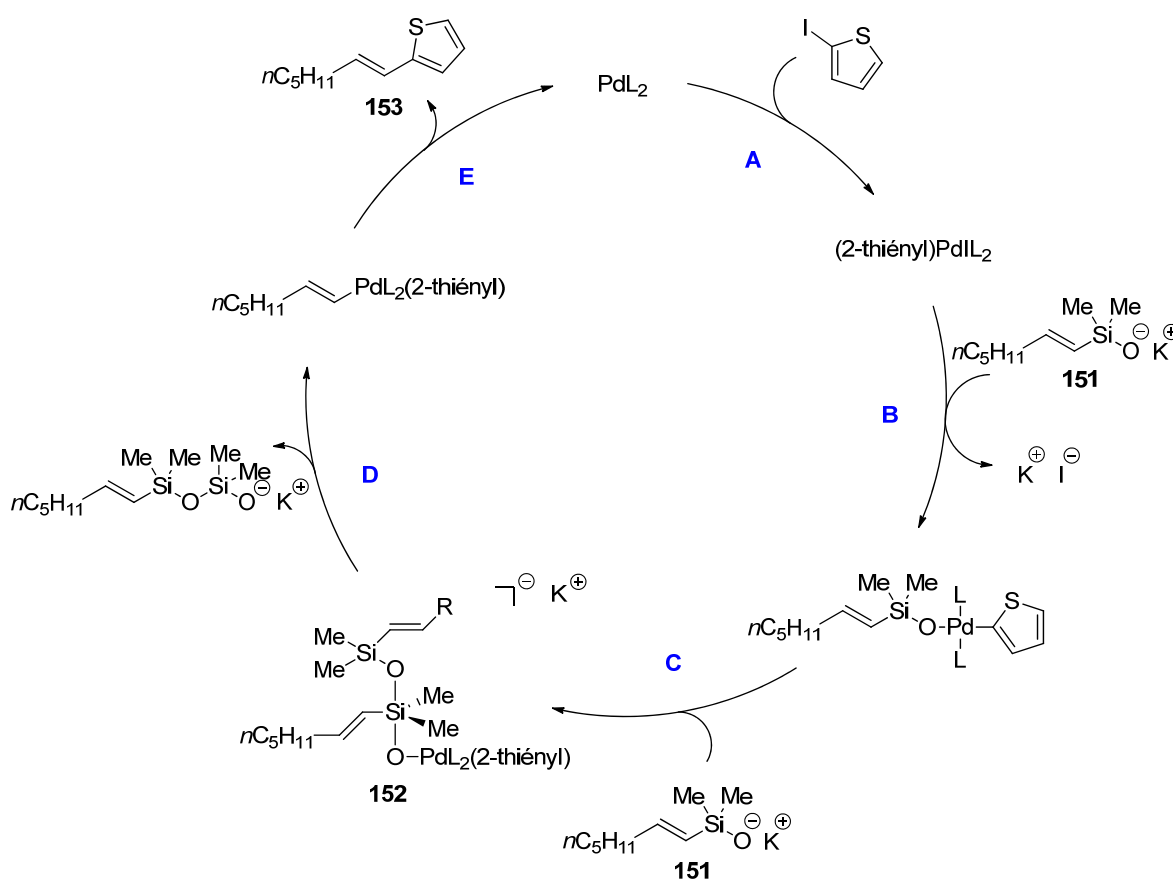
**Figure 15.** Organosilanols masqués utilisés dans le couplage croisé de Hiyama-Denmark

Une contribution du groupe de Denmark est venue augmenter de façon substantielle l'attrait synthétique des couplages croisés employant des organosilanes. Ainsi, son groupe a mis au point des conditions pour le couplage croisé d'alcénylsilanolates de potassium **151** ne nécessitant pas la présence de l'ion fluorure pour activer les organosilanes en vue de l'étape de transmétallation.<sup>107</sup> L'utilisation de sources de fluorure telles que le TBAF est non seulement incompatible avec des groupements protecteurs silylés, mais entraîne aussi des complications d'ordre pratique lors de la synthèse sur grande échelle, notamment la dissolution des silicates constituant le verre du ballon réactionnel et des problèmes de purification. Une étude cinétique a permis d'élucider le mécanisme de la réaction.<sup>95</sup> Le premier cycle catalytique proposé débute par l'addition oxydante du complexe Pd(0) sur le



2-iodothiophène (Schéma 55, étape A), suivie du déplacement de l'iodure lié au palladium par le silanolate de potassium **151** (étape B). Il y a alors formation de l'espèce siliconate pentacoordinée **152** (étape C) avant l'étape de transmétaallation (étape D), suivie de l'élimination réductrice (étape E), menant à la formation du produit désiré **153**.

**Schéma 55.** Cycle catalytique proposé initialement pour le couplage croisé d'alcénysilanolates de potassium ne nécessitant pas d'ion fluorure



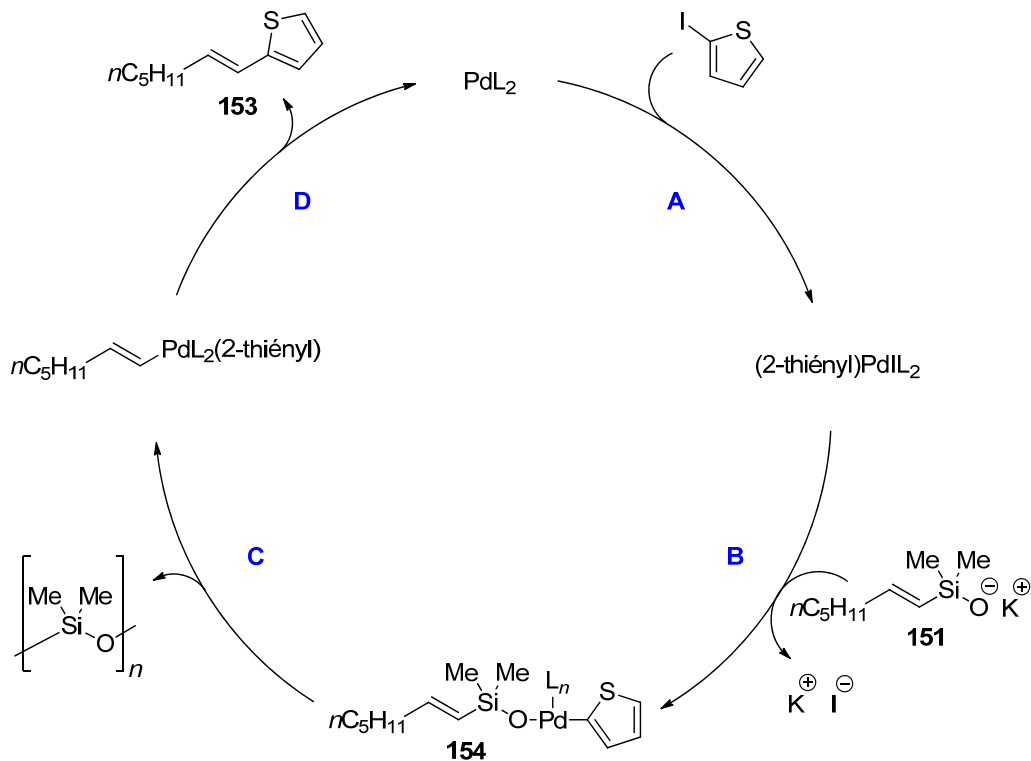
L'étude cinétique de la réaction est venue infirmer ce modèle proposé pour le cycle catalytique. L'ordre partiel de la réaction par rapport au 2-iodothiophène est de 0, conformément à l'addition oxydante rapide et irréversible du palladium dans le lien Ar-I

(Schéma 55, étape A).<sup>108</sup> D'autre part, il a été observé dans d'autres études mécanistiques que l'étape d'élimination réductrice (étape E) à partir d'un intermédiaire diorganopalladium(II) est également rapide et irréversible.<sup>109</sup> Ainsi, ni l'addition oxydante, ni l'élimination réductrice (étapes A et E, respectivement) ne constituent l'étape limitante du mécanisme de couplage croisé impliquant le silanolate **151**.

L'ordre partiel de la réaction par rapport au silanolate **151** a été déterminé dans deux scénarios réactionnels. Premièrement, lorsqu'une quantité catalytique de palladium (0,05 équivalent par rapport au 2-iodothiophène) est utilisée, la réaction est d'ordre 1 pour des stœchiométries relatives du silanolate **151** envers le 2-iodothiophène inférieures à 1, et d'ordre 0 lorsque la stœchiométrie relative de ces réactifs est supérieure à 1. Dans le second scénario, où des quantités équimolaires de Pd(dba)<sub>2</sub> et de 2-iodothiophène sont utilisées, l'ordre de la réaction est de 1 pour tous les rapports stœchiométriques du silanolate **151** envers le 2-iodothiophène étudiés. Ce dernier résultat vient confirmer qu'il n'y a pas formation de l'intermédiaire siliconate pentavalent **152** (Schéma 55, étape C), puisqu'une réaction d'ordre 2 par rapport au silanolate **151** aurait alors été observé lorsqu'une quantité stœchiométrique de palladium et de 2-iodothiophène était employée.

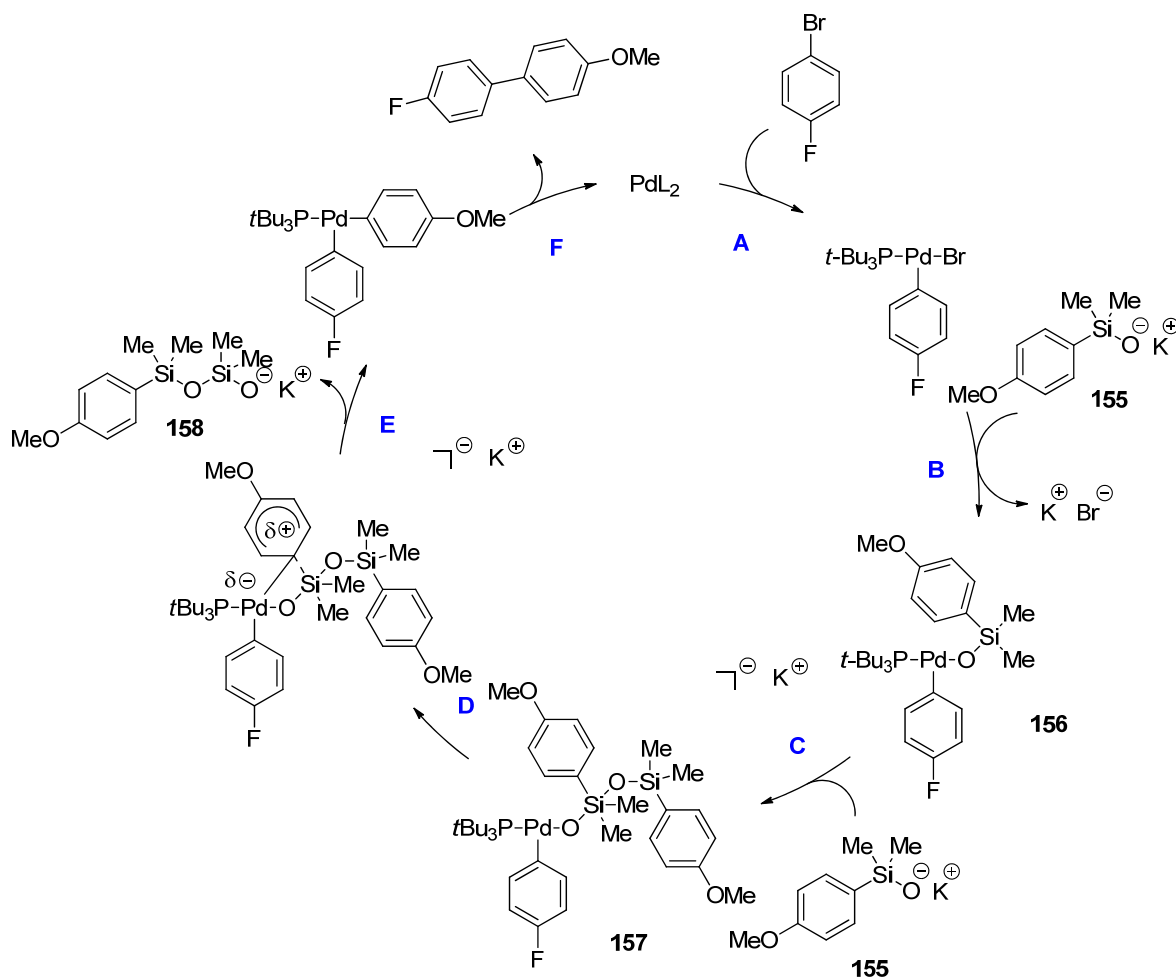
Un mécanisme alternatif (Schéma 56) a alors été proposé par Denmark et ses collaborateurs pour rendre compte des résultats cinétiques observés. Dans ce modèle, la transmétallation (étape C) aurait lieu de façon intramoléculaire à partir de l'intermédiaire de silicium tétravalent **154**. Ce mode de transmétallation est venu remettre en question l'hypothèse selon laquelle la transmétallation d'espèces organosilylées s'effectue uniquement avec des intermédiaires siliconates pentavalents, selon un mécanisme de transmétallation intermoléculaire.<sup>110</sup>

**Schéma 56.** Cycle catalytique révisé du couplage croisé d'alcénysilanolates de potassium ne nécessitant pas d'ion fluorure



Le groupe de Denmark a également développé des conditions pour le couplage croisé d'arylsilanolates de césium formés *in situ*<sup>111</sup> et d'arylsilanolates de sodium ou de potassium<sup>112</sup> (Schéma 57). Lors d'une étude cinétique de cette réaction, ils ont déterminé que l'ordre partiel de la réaction par rapport au silanolate **155** était de 1 lorsque la réaction était effectuée avec une quantité stœchiométrique du complexe préformé **156** et une quantité additionnelle du silanolate **155**.<sup>113</sup> En revanche, lorsque l'étude cinétique a été effectuée avec une quantité catalytique de  $\text{Pd}(t\text{Bu})_2$ , un ordre partiel de 0 a été obtenu par rapport au silanolate **155** et au 4-bromofluorobenzène. Ces observations indiquent la formation de l'intermédiaire siliconate pentavalent **157**.<sup>114</sup>

Schéma 57. Cycle catalytique du couplage croisé d'arylsilanolates de potassium

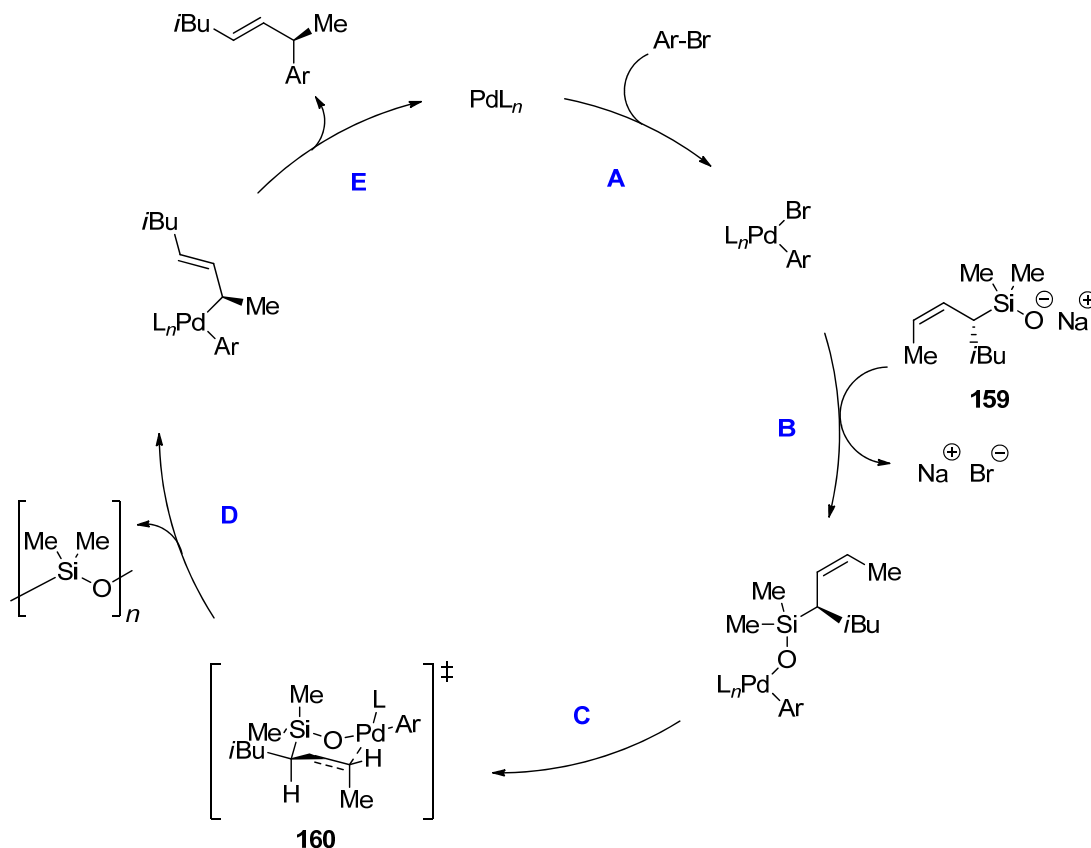


Lors du couplage croisé d'arylsilanolates, la transmétallation s'opérerait par le transfert du groupement arène par la voie d'une substitution aromatique électrophile avec perte concomitante d'une unité polysiloxane **158** (Schéma 57, étape E). Cette proposition est appuyée par l'observation d'une valeur négative de la constante de réaction ( $\rho = -0,80$ ) lors de la corrélation de Hammett effectuée avec des arylsilanolates portant différents substituants en position para (OMe, H,  $\text{CF}_3$ ).<sup>114</sup>

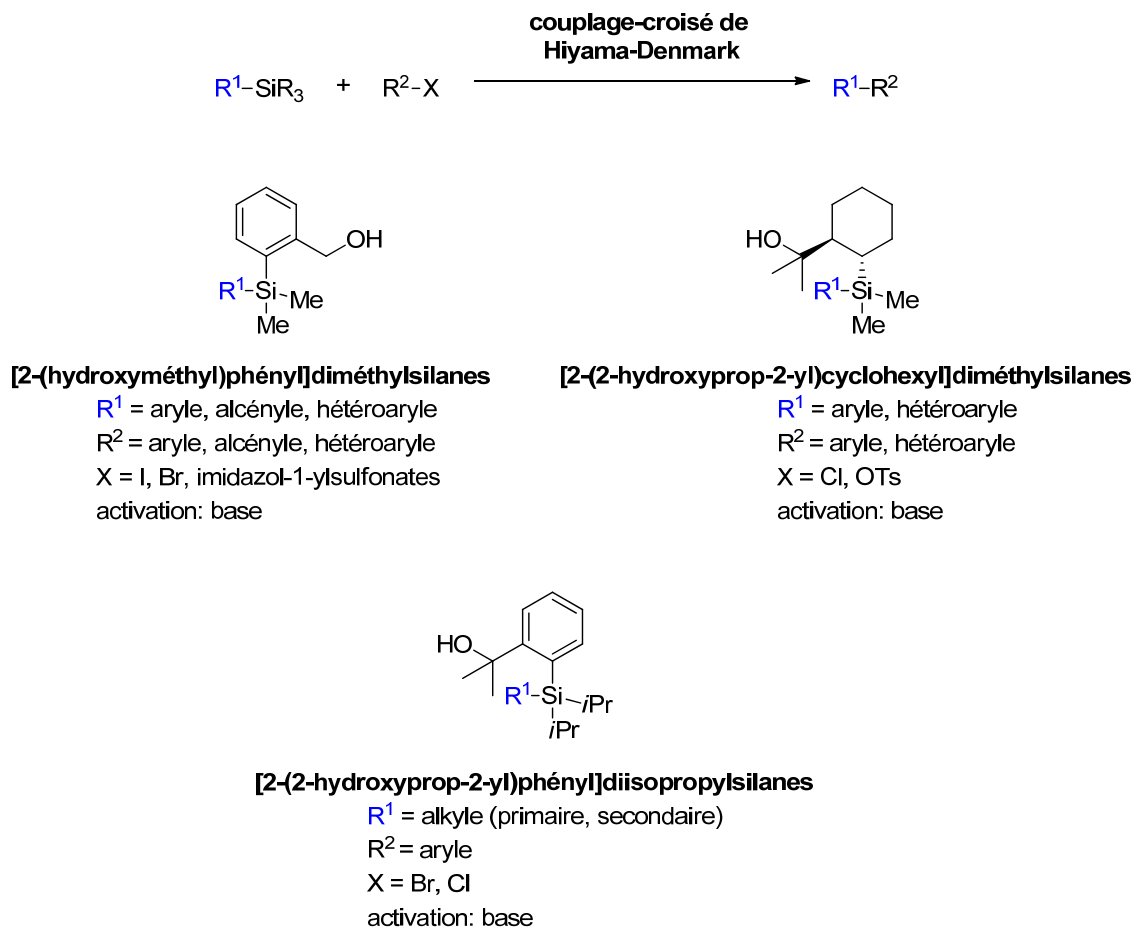
Le groupe de Denmark est aussi parvenu à effectuer le couplage croisé d'allylsilanolates de sodium chiraux (Schéma 58).<sup>115</sup> L'utilisation de l'allylsilanolate de sodium **159**  $\alpha$ -substitué et énantioenrichi a donné lieu à une réaction stéréospécifique. Ceci

a permis à Denmark et ses collaborateurs de conclure que la transmétallation (étape C) a lieu à partir d'un intermédiaire cyclique de type chaise **160** selon un mécanisme *syn* S<sub>E</sub>'.<sup>116</sup>

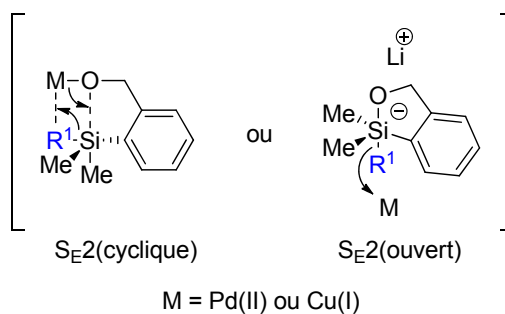
**Schéma 58.** Cycle catalytique du couplage croisé d'allylsilanolates de sodium



Le groupe de Hiyama a récemment développé des conditions réactionnelles pour le couplage croisé d'aryl-, d'hétéroaryl-, d'alcényl-, et d'alkylsilanes par catalyse avec des complexes de palladium ou de nickel en employant des bases faibles comme agents activants et des sels de cuivre comme additifs (Figure 16).<sup>117</sup> Cette stratégie astucieuse mise sur la formation intramoléculaire de l'intermédiaire silicate pentavalent impliqué dans l'étape de transmétallation selon un état de transition ouvert (Figure 17).<sup>118</sup> Un autre mode de transmétallation possible selon un état de transition cyclique serait précédé par le déplacement de l'halogénure lié au palladium(II) par l'alkoxyde.<sup>119</sup>



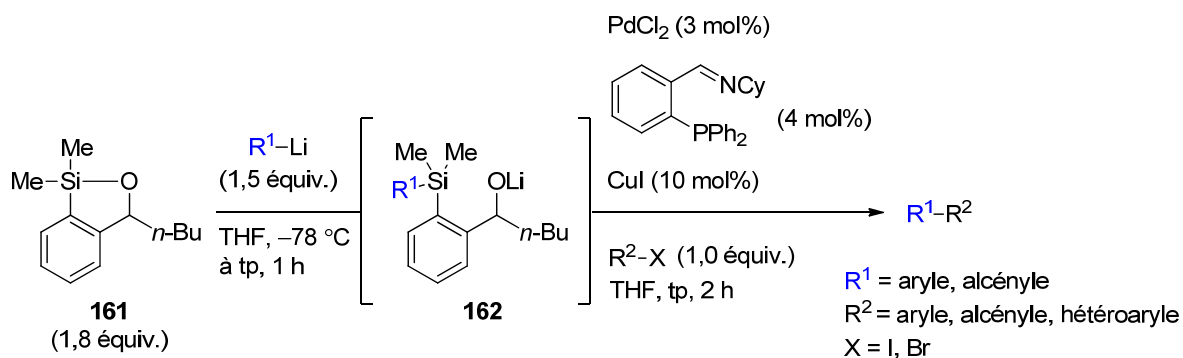
**Figure 16.** Couplage croisé misant sur la formation intramoléculaire d'un intermédiaire siliconate



**Figure 17.** État de transition cyclique et ouvert pour la transmétalement d'intermédiaires siliconates

Une ingénieuse modification à cette approche a été rapportée par les groupes de Tamao et de Smith.<sup>120</sup> Le silane **162** a été préparé *in situ* à partir du 1-oxa-2-silacyclopentène **161** et d'un organolithien et employé dans un couplage croisé de Hiyama-Denmark (Schéma 59).

**Schéma 59.** Formation *in situ* du silane **162** en vue du couplage croisé de Hiyama-Denmark



Alors que les couplages croisés de plusieurs composés cyclopropylmétaux (métal = Mg, Cu, Zn, B, In, Sn, Bi) sont documentés dans la littérature, il n'y a pas d'autre exemple de couplage croisé de cyclopropylsilanes.<sup>121</sup> Le chapitre suivant relate nos efforts dans ce domaine.

## CHAPITRE 4 :

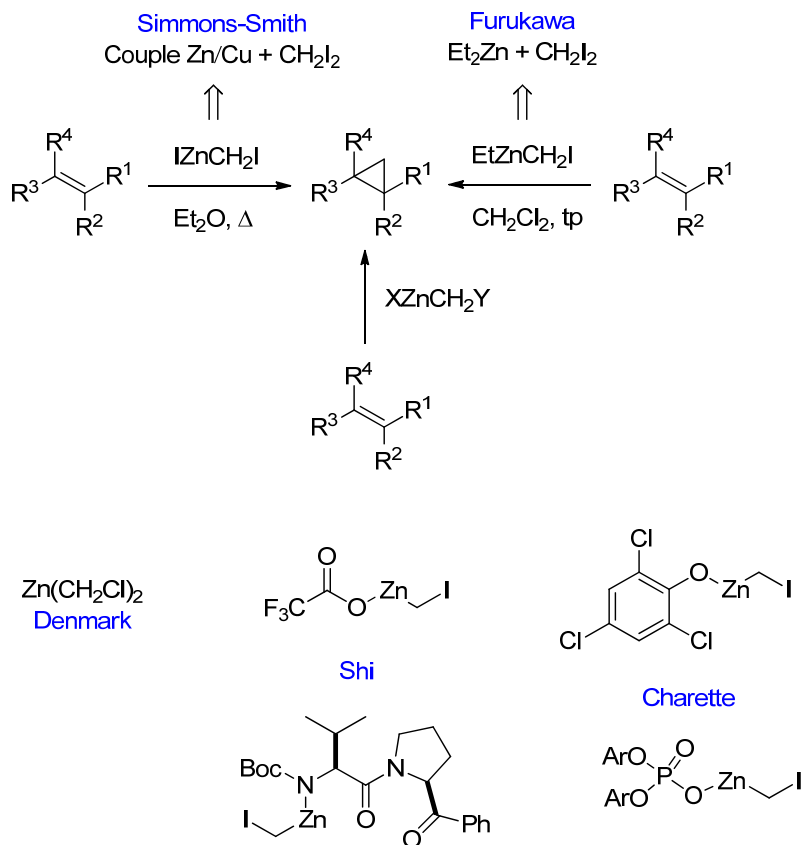
### Couplages croisés de cyclopropylsilanols

#### 4.1 Introduction

La réaction de cyclopropanation de Simmons-Smith demeure l'une des méthodes privilégiées pour la formation d'unités cyclopropanes.<sup>122</sup> À travers les années, plusieurs variations de la réaction initialement rapportée par Simmons et Smith<sup>28</sup> ont été développées, permettant ainsi d'augmenter l'utilité synthétique de cette réaction (Schéma 60). Une contribution en particulier de Furukawa a permis la préparation de façon reproductible d'un carbénoïde de zinc à partir du diéthylzinc par un échange d'alkyle avec le diiodométhane.<sup>123</sup> Cette modification a donné lieu à la formation du carbénoïde de Furukawa ( $\text{EtZnCH}_2\text{I}$ ) dans des solvants non-complexants, alors que les solvants éthers étaient indispensables à la formation du carbénoïde de Simmons-Smith ( $\text{IZnCH}_2\text{I}$ ) avec le couple cuivre-zinc. Cette avancée a ouvert la voie à la génération d'une variété d'autres carbénoïdes plus électrophiles, soit les réactifs de Denmark<sup>124</sup> ( $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ ), de Shi<sup>125</sup> ( $\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{OZnCH}_2\text{I}$  et  $\text{Boc}(\text{R})\text{NZnCH}_2\text{I}$ ) et de Charette<sup>126</sup> ( $2,4,6\text{-Cl}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{OZnCH}_2\text{I}$  et  $(\text{ArO})_2\text{P}(\text{O})\text{OZnCH}_2\text{I}$ ). Ces carbénoïdes plus électrophiles sont particulièrement utiles pour la cyclopropanation d'alcènes peu réactifs non-fonctionnalisés. En effet, la présence de groupes proximaux basiques comme dans le cas des alcools allyliques permet d'accélérer substantiellement la réaction de cyclopropanation en raison de la complexation de ces derniers aux carbénoïdes de zinc, selon un effet de proximité induite par la complexation (*complex-induced proximity effect*).<sup>127</sup>



**Schéma 60.** Modifications apportées aux conditions initiales de la cyclopropanation de Simmons-Smith



Une stratégie alternative pour avoir accès aux cyclopropanes ne possédant pas de groupes fonctionnels mise sur la cyclopropanation d'alcènes qui ont un groupement proximal directeur lequel, suite à la réaction de cyclopropanation, peut participer à un couplage croisé (Schéma 61).

**Schéma 61.** Séquence réactionnelle de cyclopropanation de Simmons-Smith et de couplage croisé



Les esters boroniques vinyliques ont été cyclopropanés selon cette approche,<sup>128</sup> et les esters cyclopropylboroniques correspondants ont soit été directement utilisés dans une réaction de couplage croisé<sup>129</sup> ou d'abord convertis en les acides boroniques<sup>130</sup> ou les trifluoroborates<sup>131</sup> correspondants.

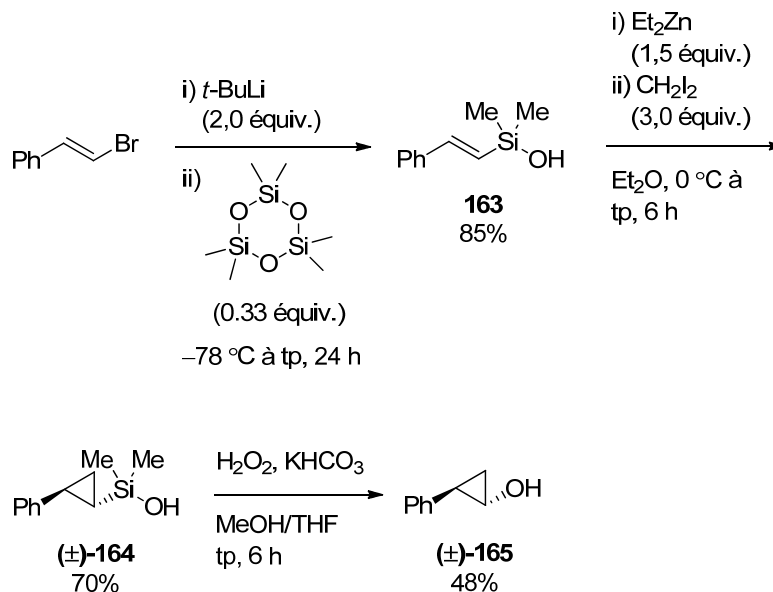
Il serait aussi envisageable d'utiliser des alcénysilanols dans une telle stratégie, étant donné leur homologie avec les alcools allyliques (Figure 18). Malgré les développements récents<sup>92e</sup> dans le domaine des couplages croisés d'organosilanols facilement accessibles, stables, non-toxiques et sans danger pour l'environnement avec divers partenaires électrophiles, peu d'attention a été portée à la cyclopropanation d'alcénysilanols.



**Figure 18.** Homologie entre les alcools allyliques et les alcénysilanols

Hiyama et ses collaborateurs ont rapporté la synthèse du diméthyl(alcényl)silanol **163**, la cyclopropanation Simmons-Smith de ce dernier et l'oxydation subséquente du diméthyl(cyclopropyl)silanol **164** correspondant pour former le cyclopropanol **165** (Schéma 62).<sup>132</sup>

**Schéma 62.** Travaux de Hiyama portant sur la cyclopropanation de Simmons-Smith de diméthyl(alcényl)silanols

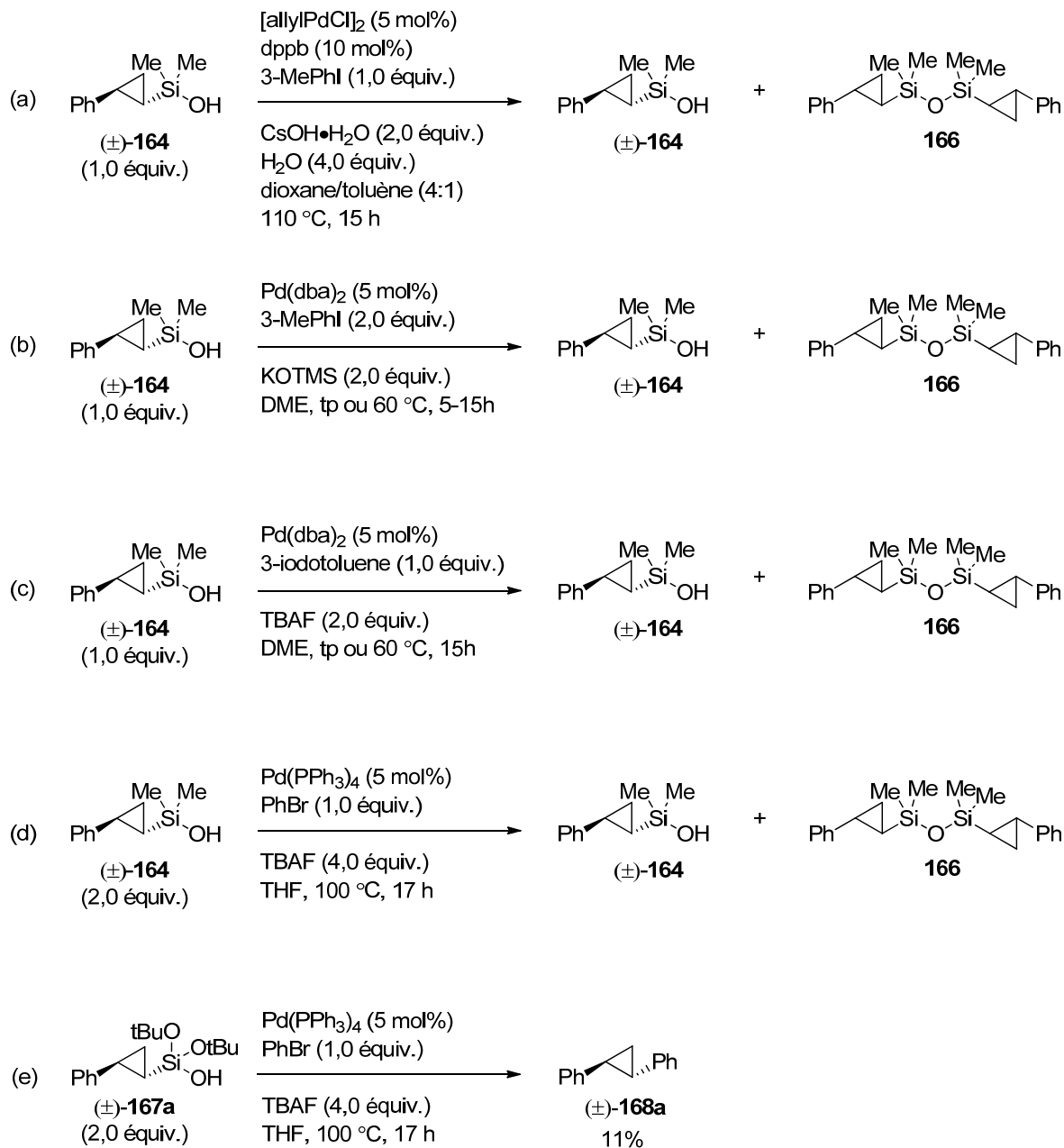


## 4.2 Couplage croisé de Hiyama-Denmark de cyclopropylsilanols

### 4.2.1 Études préliminaires

Le présent chapitre porte donc sur les tentatives de couplage croisé de type Hiyama-Denmark de cyclopropylsilanols. Le groupe silanol est alors bifonctionnel dans le sens où il sert de groupement proximal basique lors de la cyclopropanation et il est impliqué dans l'étape de transmétallation du couplage croisé. Les premiers essais ont été effectués avec le cyclopropyl(diméthyl)silanol **164** et le bromobenzène (Schéma 63, (a-d)). L'utilisation des conditions développées par Denmark et ses collaborateurs pour le couplage croisé d'aryl- et d'alcényl(diméthyl)silanols en employant soit  $\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ <sup>111</sup>,  $\text{KOTMS}$ <sup>107</sup> ou  $\text{TBAF}$ <sup>133</sup> comme base a mené à la récupération du substrat et à la formation du disiloxane **166** (Schéma 63, (a), (b) et (c), respectivement). La réaction faite en employant les conditions de Hiyama et ses collaborateurs a mené au même résultat (Schéma 63, (d)).

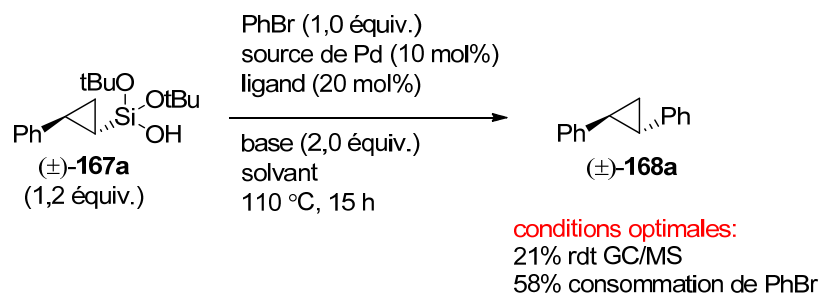
**Schéma 63.** Tentatives de couplage croisé de Hiyama-Denmark des composés cyclopropylsilanols **164** et **167a**



Suites à ces résultats, nous avons tenté de moduler les ligands liés à l'atome de silicium en vue de faciliter l'étape déterminante de la réaction de couplage croisé, soit la transmétalement.<sup>134</sup> Ainsi, les groupes de DeShong<sup>92h, 99e</sup> et Denmark<sup>135</sup> ont rapporté que les

couplages croisés respectivement d'aryl- et d'alcénysilanes, étaient plus efficaces avec des ligands plus électroattracteurs liés à l'atome de silicium. Ils avancent que cet effet s'explique par la formation plus facile de l'intermédiaire hypervalent siliconate pentacoordiné avec le TBAF, puisque les substituants plus électrophiles sont plus aptes à stabiliser la charge négative du complexe siliconate. L'incorporation de deux fonctionnalités alkoxydes additionnelles sur l'atome de silicium à la place des groupes méthyles a donc été réalisée pour donner le cyclopropylsilanol **167a** (voir Schéma 67 pour la synthèse). La réaction de ce dernier dans le couplage croisé de Hiyama-Denmark, donne le produit **168a** mais avec un rendement isolé modeste de 11% (Schéma 63, (e)). Malgré les efforts d'optimisation de cette réaction, un rendement de seulement 21% a été obtenu dans les conditions optimales employant le CsOH•H<sub>2</sub>O comme base, le Pd(OAc)<sub>2</sub> comme source de palladium, le P(4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub> comme ligand et le dioxane comme solvant (Schéma 64).

**Schéma 64.** Optimisation de la réaction de couplage croisé de Hiyama-Denmark du cyclopropylsilanol **167a**



ligands criblés: P(4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>, JohnPhos, DavePhos, PPh<sub>3</sub>, P(o-Tolyl)<sub>3</sub>, P(p-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>, P(2-fur)<sub>3</sub>,

P(Cy)<sub>3</sub>, P(tBu)<sub>3</sub>, (tBu)<sub>2</sub>PMe, AsPh<sub>3</sub>, dppb, dppf

sources de Pd criblées: Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(OC(O)CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Pd(PhCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, [AllylPdCl]<sub>2</sub>

bases criblées: CsOH•H<sub>2</sub>O + 2 H<sub>2</sub>O, KOtBu, NaOMe, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CsF, TBAF

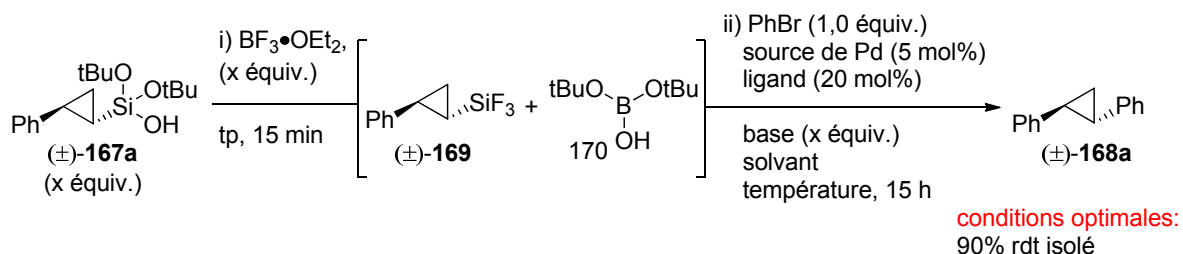
solvants criblés: dioxane, dioxane:toluène (4:1), toluène, diglyme, DMF, DMSO

#### 4.2.2 Formation de trifluorosilanes *in situ* et optimisation de la réaction de couplage croisé de Hiyama-Denmark

Ce résultat souligne la réactivité encore insuffisante de l'organosilane dans le couplage croisé. Dans le but d'augmenter l'électrophilie de l'atome de silicium, le

trifluorosilane **169** correspondant a été généré *in situ* en traitant **167a** avec du  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  avant la réaction de couplage croisé.<sup>136</sup> La formation de **169** a été vérifiée par GC/MS (ion moléculaire :  $m/z$  202) suite à la réaction de **167a** avec le  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  pendant 15 minutes, sans solvant et à température ambiante. C'est alors que le stagiaire Lukas Delvos s'est joint à notre équipe et il a contribué aux résultats d'optimisation et d'élaboration de l'étendue réactionnelle de cette réaction. Le couplage croisé du trifluorosilane **169** formé *in situ* a donné le produit **168a** dans un rendement isolé de 90% en utilisant les conditions de catalyse au palladium développées par Hiyama; ces dernières se sont avérées optimales (Schéma 65).

**Schéma 65.** Optimisation de la réaction de couplage croisé de Hiyama-Denmark du trifluorosilane **169** généré *in situ* à partir du cyclopropylsilanol **167a**



x équiv.: **2,0**, 1,2

PhX: **PhBr**, PhI, PhCl, PhOTf

ligands criblés:  $\text{P}(\text{4-ClC}_6\text{H}_4)_3$ , S-Phos, DavePhos,  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{P}(\text{o-Tolyl})_3$ ,  $\text{P}(\text{p-MeOC}_6\text{H}_4)_3$ ,  $\text{P}(\text{2-fur})_3$ ,  $\text{P}(\text{Cy})_3$ ,  $\text{P}(\text{tBu})_3$ ,  $\text{AsPh}_3$ , dppb, dppf

sources de Pd criblés:  **$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$** ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$

bases criblés: **TBAF (4,0 équiv.)**, NaOH (6,0 équiv.)

solvants criblés: **THF**, THF:H<sub>2</sub>O (1:1), toluène, toluène:H<sub>2</sub>O (1:1)

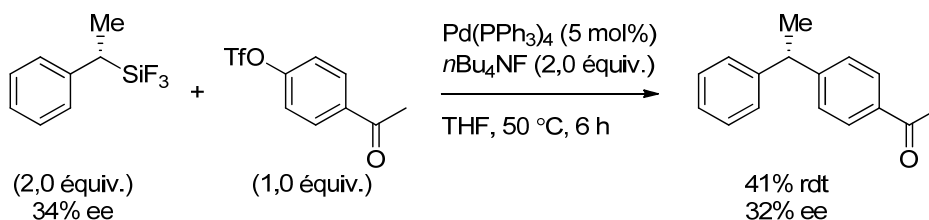
températures criblés: **100**, 80, 60 °C (bain d'huile, 15 h)

140, 120, 100 °C ( $\mu\text{W}$ , 20 min)

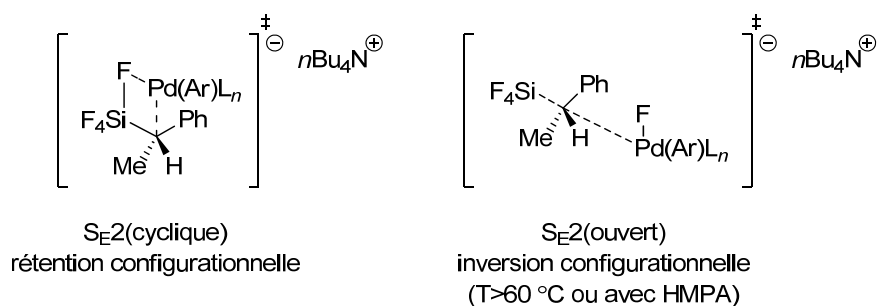
Il est à noter que la réaction de couplage croisé a eu lieu avec rétention de la stéréochimie relative, tel qu'attesté par RMN  $^1\text{H}$ . Le groupe de Hiyama s'était penché sur l'issue stéréochimique du couplage croisé de trifluorosilanes chiraux et énantioenrichis dérivés de l'hydrosilylation stéréosélective de styrènes (Schéma 66).<sup>137</sup> Lors de cette étude, ils ont constaté que lorsque la réaction est réalisée à des températures inférieures à 60 °C dans le THF, il y avait peu ou pas d'érosion de l'excès énantiomère et rétention de la

configuration du trifluorosilane de départ. Toutefois, lorsque la température de la réaction est augmentée, ou qu'un mélange de HMPA et THF est utilisé en guise de solvant, l'inversion configurationnelle est observée.

**Schéma 66.** Issue stéréochimique du couplage croisé de Hiyama-Denmark d'un trifluorosilane énantioenrichi



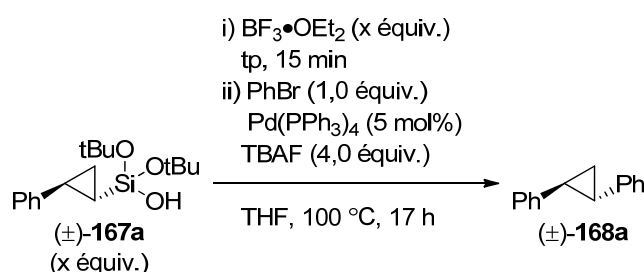
Ceci leur a permis de proposer un état de transition pour la transmétaallation de ces trifluorosilanes chiraux. Lorsque la température était inférieure à 60 °C, la réaction se déroulait selon un état de transition cyclique<sup>119</sup> avec rétention configurationnelle. Des températures supérieures ou la présence de HMPA comme cosolvant menaient à un état de transition ouvert<sup>118</sup> et à l'inversion de la configuration, puisque le pont fluorure assurant la métathèse des liens sigma était clivé dans ces conditions (Figure 18). Le mécanisme de transmétaallation par métathèse des liens sigma s'appliquerait aussi dans le cas du couplage croisé ces cyclopropylsilanes rapporté dans le présent chapitre en raison de la rétention configurationnelle observée.



**Figure 18.** État de transition cyclique ou ouvert pour la transmétaallation d'espèces fluorosiliconates

La quantité de silanol **167a** a pu être diminuée à 1,5 équivalents sans affecter le rendement de la réaction (Tableau 9, entrée 2). Il a été intéressant de démontrer que le bromobenzène peut être utilisé en excès dans cette réaction, bien que le rendement en soit quelque peu diminué (entrée 4).

**Tableau 9.** Variation de la stœchiométrie du cyclopropylsilanol **167a** et du diéthyl étherate de trifluoroborane par rapport au bromobenzène dans la réaction de couplage croisé de Hiyama-Denmark



| entrée | x<br>(équiv.) | rdt (%) <sup>a</sup> |
|--------|---------------|----------------------|
| 1      | 2,0           | 90                   |
| 2      | 1,5           | 91                   |
| 3      | 1,2           | 79                   |
| 4      | 0,8           | 75                   |

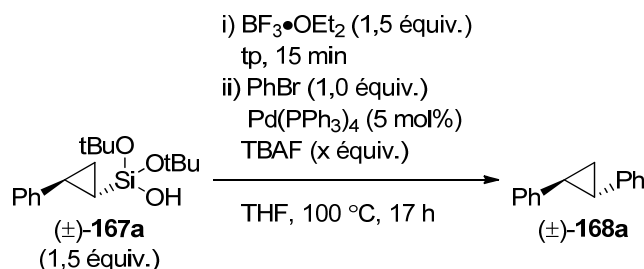
<sup>a</sup> Rendement isolé

Malgré l'utilisation d'une quantité moindre (1,5 équiv.) de silane par rapport aux conditions de Hiyama (2,0 équiv.), la même quantité de TBAF (4,0 équiv.) a dû être utilisée afin d'obtenir un bon rendement de **168a** (Tableau 10, entrée 2). L'utilisation d'une quantité équimolaire (1,5 équiv.) de TBAF n'a mené à aucune formation du produit **168a** (entrée 4). Ces observations pourraient s'expliquer par la présence du sous-produit  $(t\text{BuO})_2\text{BOH}$  **170**, formé lors de l'échange de ligand avec le  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , dans le milieu



réactionnel. Ce dernier pourrait agir à titre d'acide de Lewis et se complexer à l'ion fluorure, d'où la nécessité d'utiliser davantage de TBAF.

**Tableau 10.** Variation de la stœchiométrie du TBAF par rapport au bromobenzène lors du couplage croisé de Hiyama-Denmark



| entrée | x<br>(équiv.) | rdt (%) <sup>a</sup> |
|--------|---------------|----------------------|
| 1      | 4,5           | 88                   |
| 2      | 4,0           | 91                   |
| 3      | 3,0           | 73                   |
| 4      | 1,5           | 0                    |

<sup>a</sup> Rendement isolé

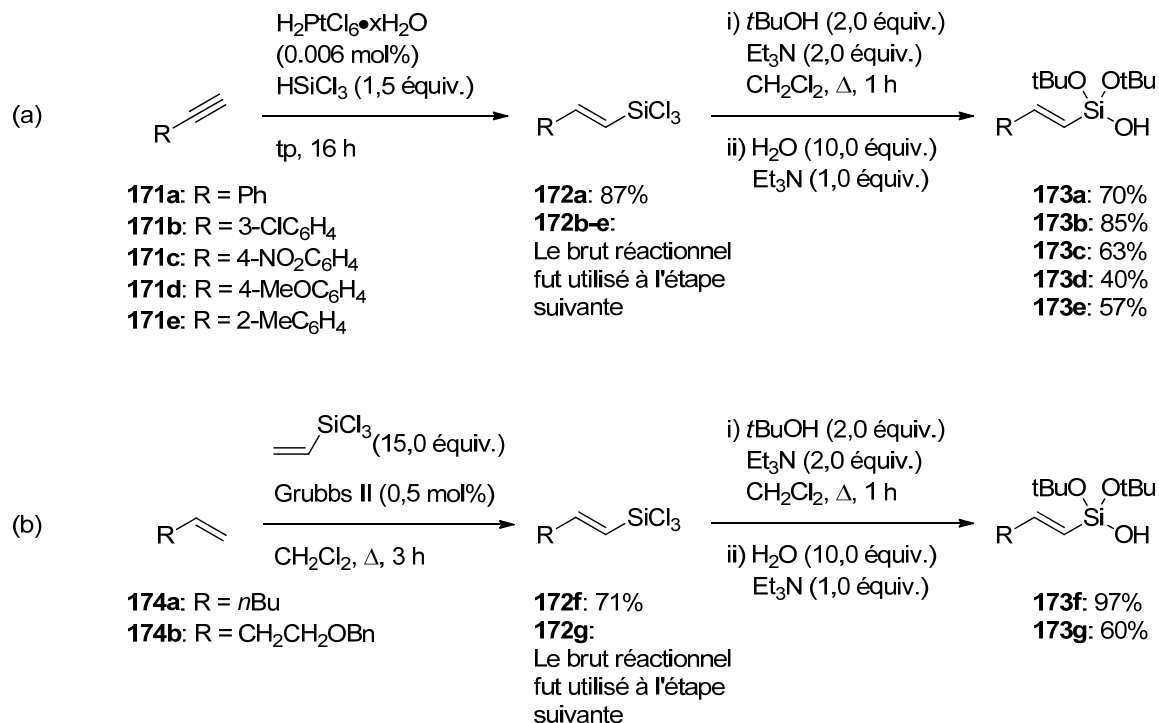
#### 4.2.3 Étendue de la séquence réactionnelle de cyclopropanation de Simmons-Smith et du couplage croisé de Hiyama-Denmark

Ayant développé des conditions optimales pour le couplage croisé de Hiyama-Denmark du cyclopropylsilanol **167a** avec le bromobenzène, il devient intéressant d'en établir l'étendue réactionnelle. À cette fin, il a d'abord été nécessaire de synthétiser une gamme de di-*tert*-butoxy(alcényl)silanols (Schéma 67). Les di-*tert*-butoxy(styryl)silanols ont pu être formés par l'hydrosilylation des dérivés du phénylacétylène **171a-e**, suivie de l'alcoolyse/hydrolyse du trichlorosilane isolé **172a** ou brut **172b-e** d'après une méthode initialement développée par le groupe de Kojima (Schéma 67, (a)).<sup>138</sup> Les di-*tert*-

butoxy(alcényl)silanols **173f** et **173g** ont été générés par l'entremise d'une méthodologie de métathèse croisée développée par Fischer et ses collaborateurs, suivie de la même procédure d'alcoolyse/hydrolyse (Schéma 67, (b)).<sup>139</sup>

La cyclopropanation de Simmons-Smith des di-*tert*-butoxy(alcényl)silanols **173a-h** a été réalisée à l'aide de 2,0 équivalents du carbénoïde de zinc bis(iodométhyl)zinc ( $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2$ ), permettant ainsi d'accéder aux di-*tert*-butoxy(cyclopropyl)silanols **167a-h** correspondants avec d'excellents rendements isolés (Tableau 11). Il est à noter que les alcényl- et cyclopropylsilanols ont pu être purifiés par une simple filtration sur silice et peuvent être entreposés pour plusieurs mois sans dégradation significative. Par la suite le couplage croisé de Hiyama-Denmark a été étudié avec différents cyclopropylsilanols et bromures d'aryle. Les groupes électroattracteurs (entrées 2,3 et 6) et électrodonneurs (entrée 8) sur les bromures d'aryle sont bien tolérés dans la réaction de couplage. Les produits de couplage ont également été obtenus avec de bons rendement, en présence d'une variété de groupements fonctionnels présents sur l'un ou l'autre des partenaires de couplage, soit un ester (entrée 2), une cétone (entrée 6) et un hétérocycle (entrée 5). Alors que le couplage croisé des cyclopropylsilanols comportant un substituant aryle a pu être effectué avec 1,5 équivalent de ces derniers, 2,0 équivalents des cyclopropylsilanols **167f-h** ont dû être employés afin d'assurer de bons rendements (entrées 6-8). Ces résultats viennent valider une autre voie d'accès aux composés arylcyclopropanes, qui présentent un intérêt pour la chimie médicinale de par leur stabilité au métabolisme microsomal et leur structure tridimensionnelle bien définie.<sup>140</sup>

**Schéma 67.** Voies synthétiques empruntées pour la préparation des composés di-*tert*-butoxy(alcényl)silanols **173a-g**



### 4.3 Cyclopropanation de Simmons-Smith stéréosélective d'alcénylsilanols

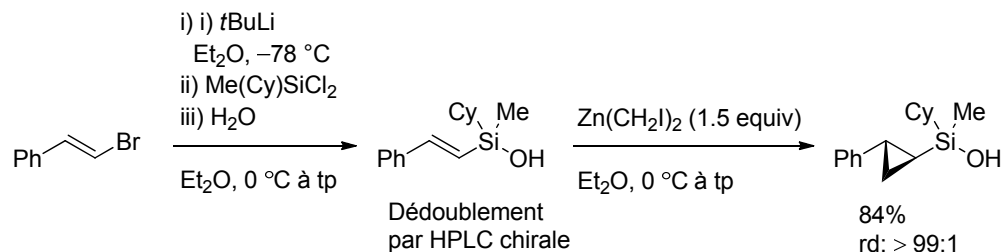
La prochaine étape consistait à réaliser la cyclopropanation asymétrique des alcénylsilanols. Le groupe de Hiyama a développé des conditions de cyclopropanation diastéréosélective d'alcénylsilanols énantio-purs comportant un centre stéréogénique au niveau de l'atome de silicium (Schéma 68).<sup>141</sup> Bien que cette approche soit conceptuellement intéressante, il demeure que les alcénylsilanols énantio-purs doivent être obtenus par séparation HPLC avec une colonne à phase stationnaire chirale. Il serait beaucoup plus aisé d'utiliser une source extérieure de chiralité plus facilement accessible, telle que le ligand dioxaborolane *ent*-**11**.

**Tableau 11.** Étendue réactionnelle pour la cyclopropanation d'alcénylsilanols et pour le couplage croisé de Hiyama-Denmark des cyclopropylsilanols correspondants

| <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>173a-h</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>i) Et<sub>2</sub>Zn (2,0 équiv.)<br/>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DME (1,9 équiv.)<br/>ii) CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub> (4,0 équiv.)<br/>iii) alcényl silanol (1,0 équiv.)<br/>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -10 °C à tp, 17 h</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>(±)-167a-h<br/>(1,5 ou 2 équiv.)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>i) BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub> (1,5 ou 2,0 équiv.)<br/>tp, 15 min.<br/>ii) ArBr (1,0 équiv.)<br/>TBAF (4,0 équiv.)<br/>Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 mol%)<br/>THF, 100 °C, 17 h</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>(±)-168b-i</p> </div> </div> |                  |                      |                 |                      |
|--|------------------|----------------------|-----------------|----------------------|
| entrée   | Cyclopropanation | rdt (%) <sup>a</sup> | couplage croisé | rdt (%) <sup>a</sup> |
| 1  | <b>167a</b>      | 93                   | <b>168b</b>     | 89                   |
| 2  | <b>167b</b>      | 91                   | <b>168c</b>     | 70                   |
| 3  | <b>167c</b>      | 92                   | <b>168d</b>     | 85                   |
| 4  | <b>167d</b>      | 89                   | <b>168e</b>     | 92                   |
| 5  | <b>167e</b>      | 95                   | <b>168f</b>     | 79                   |
| 6  | <b>167f</b>      | 81                   | <b>168g</b>     | 63 <sup>c</sup>      |
| 7  | <b>167g</b>      | 96                   | <b>168h</b>     | 80 <sup>c</sup>      |
| 8  | <b>167h</b>      | 88                   | <b>168i</b>     | 80 <sup>c</sup>      |

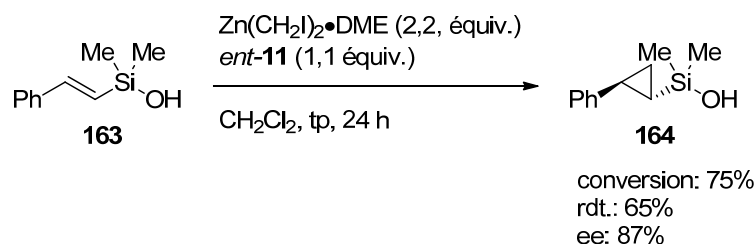
<sup>a</sup> Rendement isolé. <sup>b</sup> Rendement isolé du produit diastéréoisomériquement pur. <sup>c</sup> 2,0 équivalents du cyclopropylsilanol et de BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub> ont été utilisés.

**Schéma 68.** Cyclopropanation de Simmons-Smith diastéréosélective d'alcénysilanol énatioenrichis



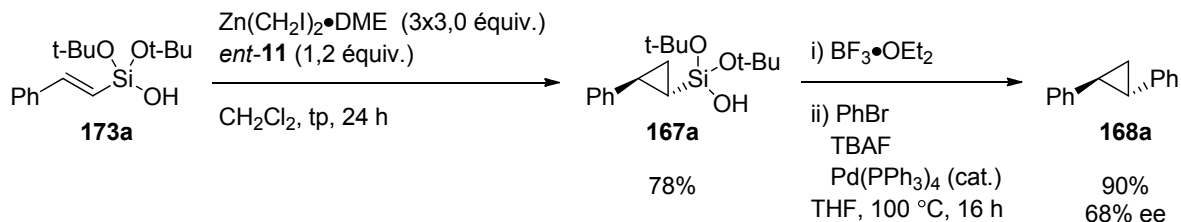
Les premiers essais ont été réalisés sur le (*E*)-diméthyl(styryl)silanol **163** et ont mené à un rendement isolé du cyclopropylsilanol **164** de 65% après dihydroxylation du substrat résiduel et à un excès énantiomère de 87% (Schéma 69). Puisque ce substrat ne peut participer au couplage croisé de Hiyama-Denmark, l'optimisation de la cyclopropanation asymétrique de ce substrat spécifique a été suspendue.

**Schéma 69.** Cyclopropanation de Simmons-Smith énantiosélective de l'alcénysilanol **163** à l'aide du ligand chiral dioxaborolane *ent*-**11**



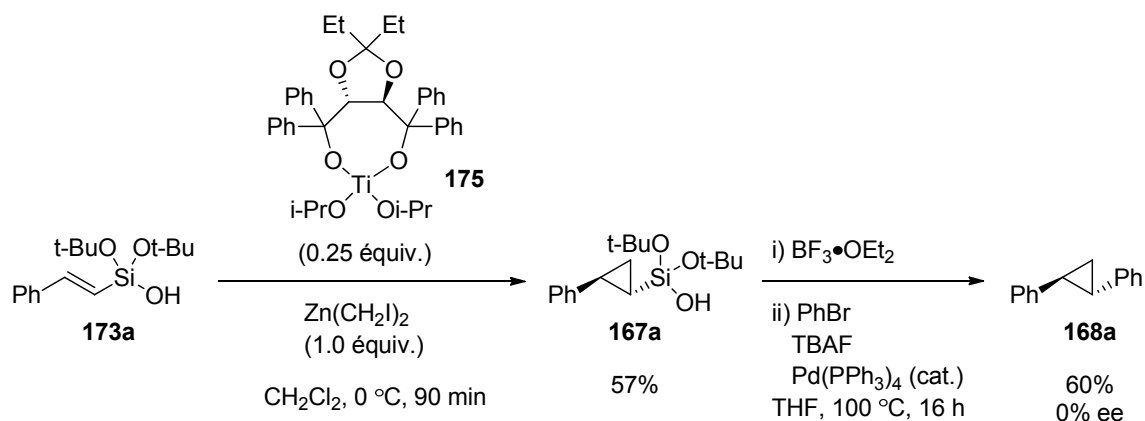
La cyclopropanation du (*E*)-di-*tert*-butoxy(styryl)silanol **167a** s'est avérée être beaucoup plus lente et un total de neuf équivalents du bis(iodométhyl)zinc ont dû être utilisés pour assurer une conversion complète. L'excès énantiomère du produit **168a** du couplage croisé avec le bromobenzène n'est malheureusement pas à la hauteur des attentes (Schéma 70).

**Schéma 70.** Cyclopropanation de Simmons-Smith énantiosélective de l'alcénylsilanol **173a** à l'aide du ligand chiral *ent*-**11**

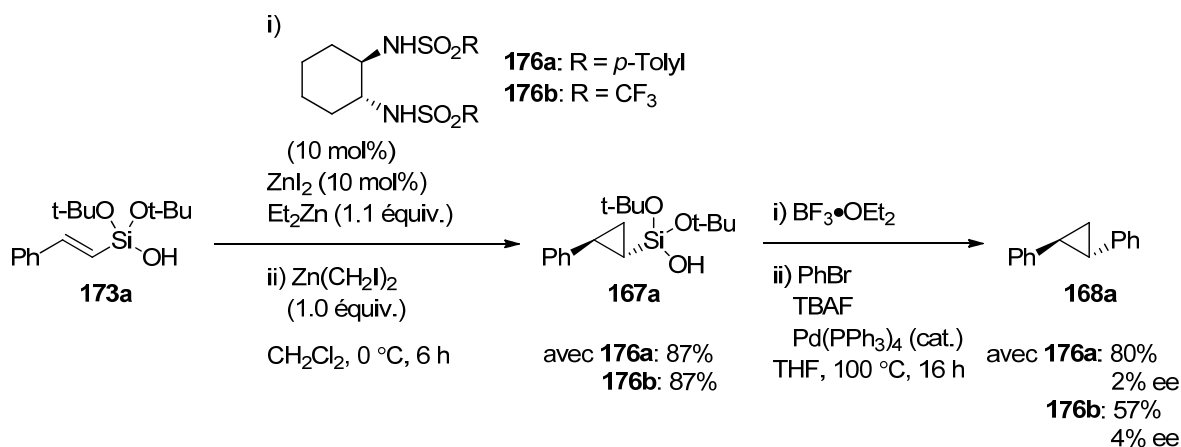


Une stagiaire d'été, Alice Heskia, a effectué des tentatives de cyclopropanation selon les méthodes de cyclopropanation asymétriques d'alcools allyliques connues dans la littérature.<sup>142</sup> Malheureusement, ni le catalyseur acide de Lewis chiral TADDOLate de titanium **175** (Schéma 71), ni celui à base d'iodure de zinc(II) et des diamines chirales **176a** et **176b** (Schéma 72) n'ont mené à une énantiosélectivité significative. Ceci est venu mettre un terme à l'étude de la cyclopropanation stéréosélective des alcénylsilanol.

**Schéma 71.** Cyclopropanation de Simmons-Smith énantiosélective de l'alcénylsilanol **173a** à l'aide du catalyseur acide de Lewis chiral TADDOLate de titanium **175**



**Schéma 72.** Cyclopropanation de Simmons-Smith énantiosélective du cyclopropylsilanol **173a** à l'aide du catalyseur acide de Lewis chiral à base d'iodure de zinc(II) et des diamines chirales **176a** et **176b**



## 4.4 Conclusion

En somme, le présent chapitre relate le développement d'une séquence réactionnelle pour la cyclopropanation de Simmons-Smith d'alcénylsilanol et le couplage croisé de Hiyama-Denmark des cyclopropylsilanol correspondants. Selon cette approche, le groupe silanol joue deux rôles: il agit à titre de groupe proximal basique lors de la cyclopropanation et de groupe participant à la transmétallation lors du couplage croisé. Alors que la cyclopropanation de Simmons-Smith énantiosélective selon les conditions usuelles pour les alcools allyliques n'a pas fourni de cyclopropylsilanol avec des excès énantiomères élevés dans le cas du (*E*)-di-*tert*-butoxy(styryl)silanol **167a**, la réaction en présence du ligand dioxaborolane et du (*E*)-diméthyl(styryl)silanol **163** a mené à des résultats très prometteurs. Puisque les organosilanes sont des intermédiaires synthétiques polyvalents, cette méthodologie laisse présager des applications synthétiques intéressantes.

## CHAPITRE 5 :

### Méthodologies pour l'alkylation d'arènes

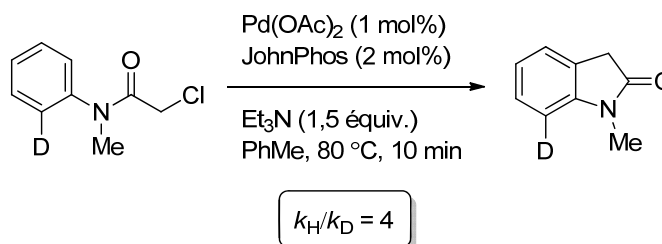
Une méthode privilégiée pour former des liens C-C en synthèse organique moderne est le recours aux couplages croisés de composés organohalogénés ou pseudohalogénés avec des composés organométalliques (*vide supra*, Chapitre 3).<sup>82</sup> Toutefois, cette stratégie nécessite la fonctionnalisation préalable de l'un des partenaires de couplage, soit le composé organométallique. Une méthode plus efficace du point de vue de l'économie d'atomes implique l'utilisation d'un partenaire de couplage comportant un atome d'hydrogène plutôt qu'un métal ou un métalloïde. Ainsi, l'activation de liens C-H par des métaux de transition est devenue une alternative viable et très efficace aux couplages croisés.<sup>143</sup> La fonctionnalisation directe de liens C-H portés par un carbone hybridé  $sp^2$  est bien représentée dans la littérature par les réactions d'arylation<sup>144</sup>, d'alcénylation<sup>145</sup> et d'alcynylation<sup>146</sup>. Par contre, un mode de fonctionnalisation moins répandu est l'alkylation directe, en raison de l'addition oxydante plus difficile des halogénures d'alkyle et de la propension des alkylmétaux correspondants de participer à des réactions secondaires telles que la  $\beta$ -élimination d'hydrure.<sup>147,148</sup>

Les méthodologies d'alkylation directe peuvent être regroupées selon trois mécanismes généraux pour l'activation du lien C-H de l'arène, soient les réactions procédant par la métathèse de liens sigma, la métallation-déprotonation concertée, ou la déprotonation préalable à la transmétallation. Un exemple d'alkylation directe intramoléculaire procédant par la métathèse des liens sigma a été rapporté par le groupe de Buchwald (Schémas 73 et 74).<sup>149</sup> Ainsi, des oxindoles ont été préparés à partir de composés  $\alpha$ -chloroacétanilides par catalyse avec des complexes de palladium, en présence de triéthylamine. L'expérience d'effet isotopique intramoléculaire représenté au Schéma 73 a permis d'observer un effet isotopique primaire. Ceci suggère qu'une activation C-H succède à l'addition oxydante du palladium dans le lien C-Cl (Schéma 74, étape A), plutôt que d'autres mécanismes où un effet isotopique ne serait pas observé, telle que la substitution électrophile du noyau aromatique suivie de la déprotonation du cation cyclohexadiényl correspondant. Deux mécanismes sont alors proposés pour l'étape C du cycle catalytique du Schéma 74 : l'un impliquerait la métathèse des liens sigma et l'autre



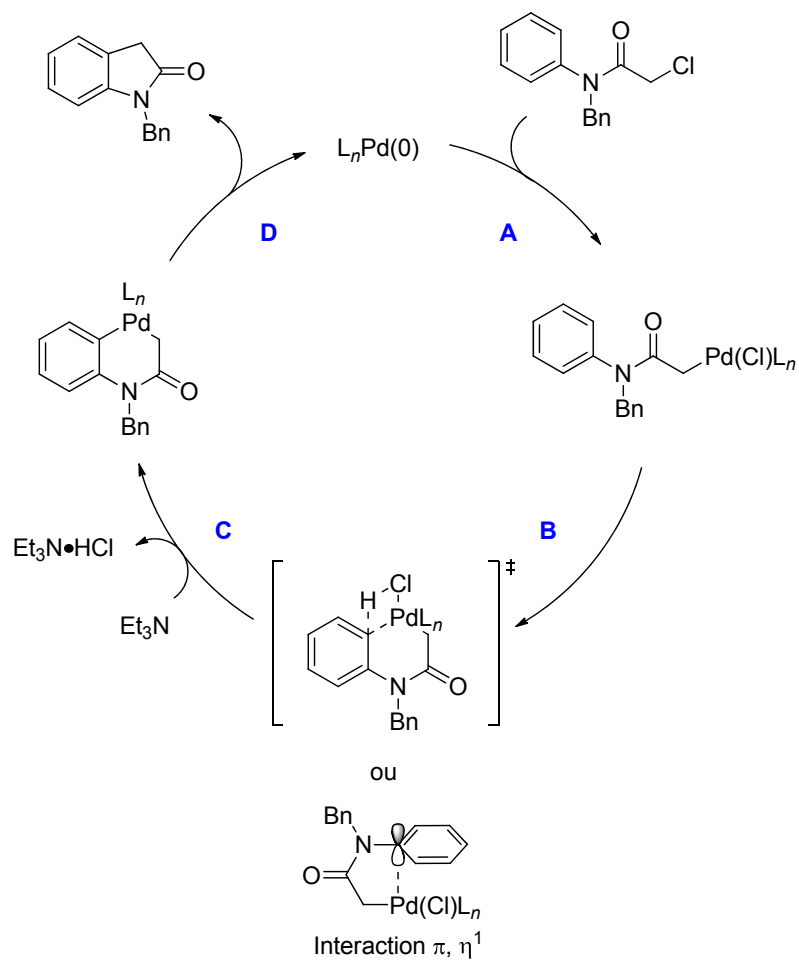
procéderait par une interaction  $\pi,\eta^1$ , où l'énolate de palladium agirait à titre de  $\pi$ -acide envers l'arène avoisinant de façon à affaiblir suffisamment le lien C-H en vue de son clivage par la base.

**Schéma 73.** Expérience d'effet isotopique intramoléculaire effectuée par Buchwald

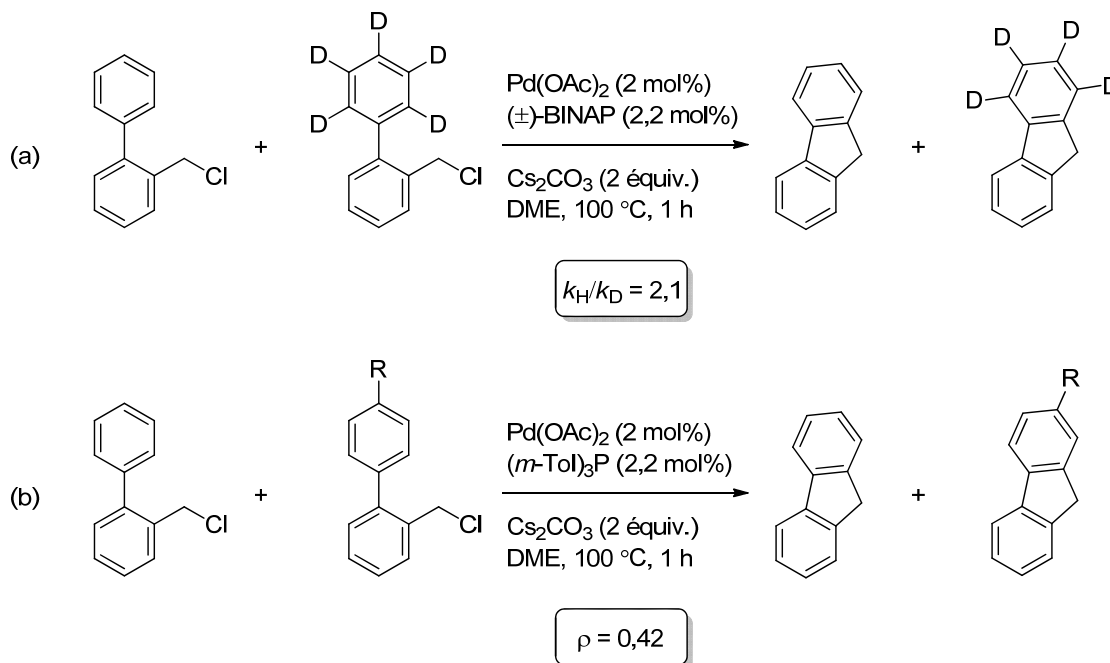


Un cas de métallation-déprotonation concertée a été rapporté par Chang et ses collaborateurs lors de la synthèse de dérivés fluorènes.<sup>150</sup> L'observation d'un effet isotopique primaire (Schéma 75) est venue exclure encore une fois la possibilité qu'une substitution aromatique électrophile du noyau aromatique sur le centre Pd(II) survienne après l'addition oxydante (Schéma 76). De plus, une valeur positive de la constante de réaction ( $\rho = 0,42$ ) lors de la corrélation de Hammett a été observée, indiquant qu'il y a formation d'une charge partielle négative lors de l'étape limitante. Ces considérations mécanistiques ont mené à la proposition d'un mécanisme de métallation-déprotonation concertée (Schéma 76, étape C).

**Schéma 74.** Cycle catalytique de l'alkylation directe intramoléculaire développée par Buchwald



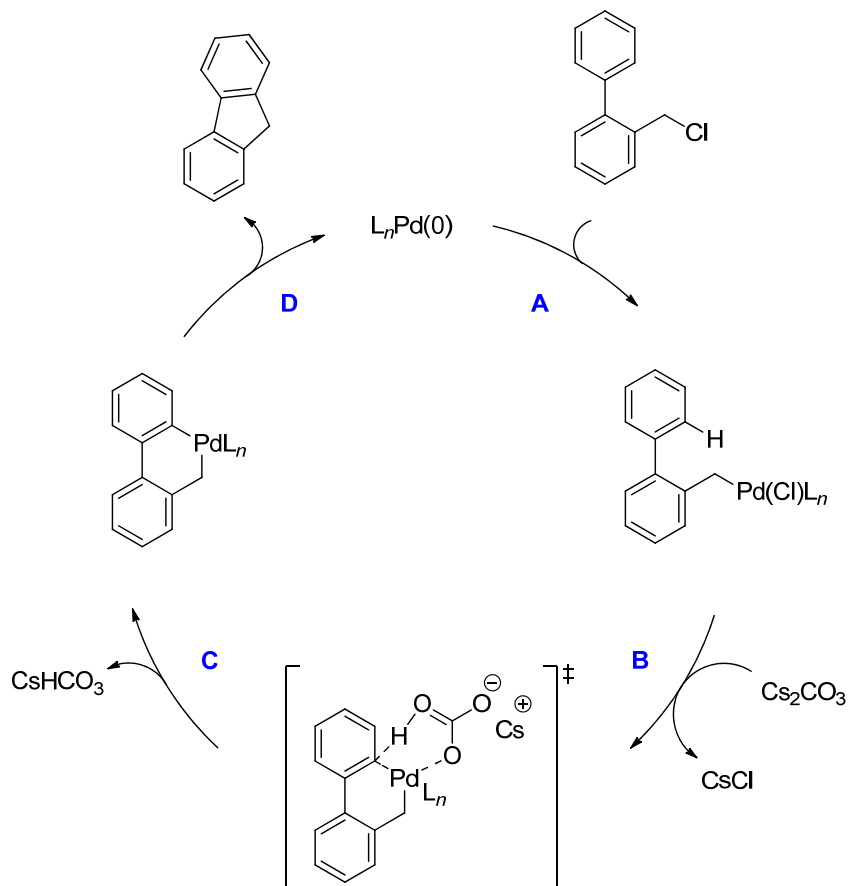
**Schéma 75.** Expérience d'effet isotopique intermoléculaire et corrélation de Hammett effectuées par Chang



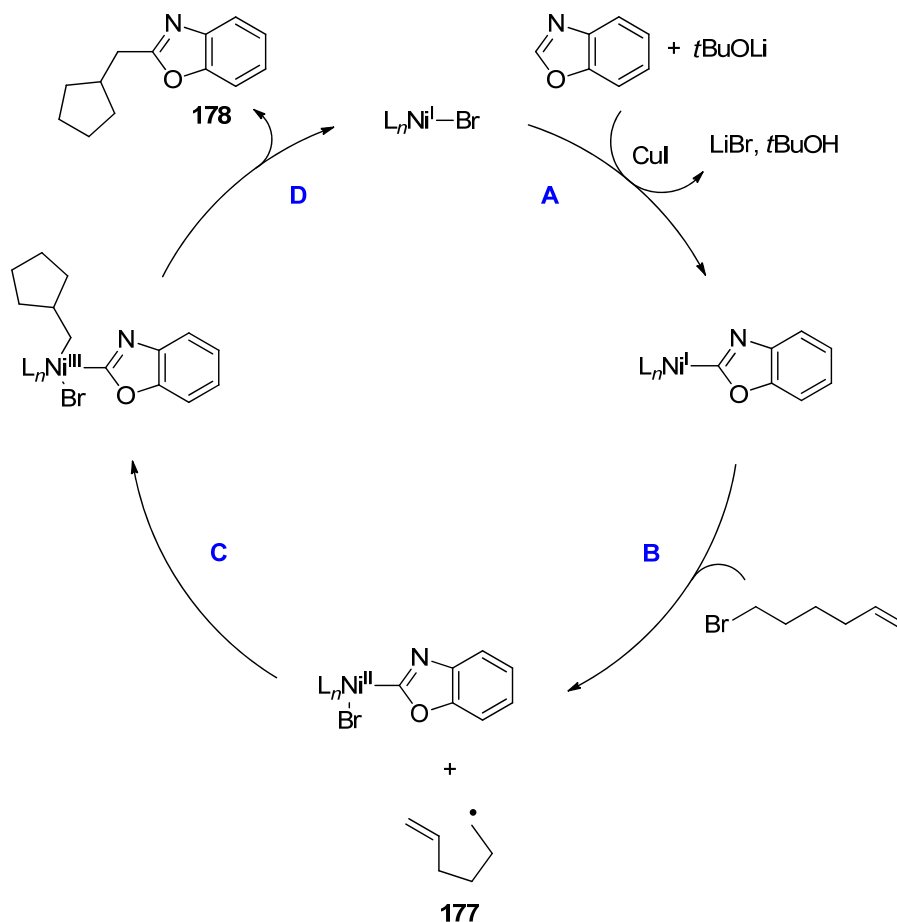
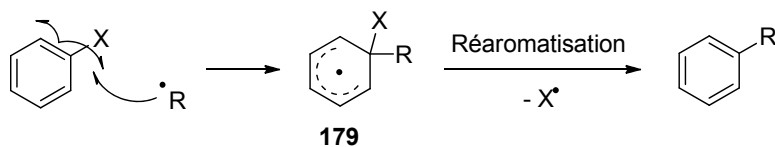
Enfin, le dernier mécanisme proposé par le groupe d'Ackermann ne consiste pas en une activation C-H à proprement dit, puisque le lien C-H est déprotoné par la base (*t*BuOLi) plutôt que d'être activé par le métal de transition (Schéma 77).<sup>147b</sup> L'utilisation du 6-bromohex-1-ène comme substrat a mené à l'oxindole **178** issu de la cyclisation 5-*exo*, suggérant la formation d'une espèce radicalaire **177** par le transfert d'un électron du catalyseur de nickel(I) vers l'orbitale  $\sigma^*_{\text{C-Br}}$  du bromoalcane.

Parallèlement à l'alkylation directe, l'alkylation de Friedel-Crafts développée en 1877 par Charles Friedel et James M. Crafts<sup>151</sup> permet d'éviter la fonctionnalisation préalable de l'arène et constitue l'une des principales méthodes pour la formation de liens C-C encore utilisées à ce jour.<sup>152,153</sup> Toutefois, la réaction d'alkylation de Friedel-Crafts a le désavantage d'être restreinte aux arènes riches en électrons et donc plus nucléophiles, ce qui diminue en quelque sorte son intérêt synthétique.<sup>154</sup>

**Schéma 76.** Cycle catalytique pour la formation de dérivés fluorènes par un mécanisme de métallation-déprotonation concertée



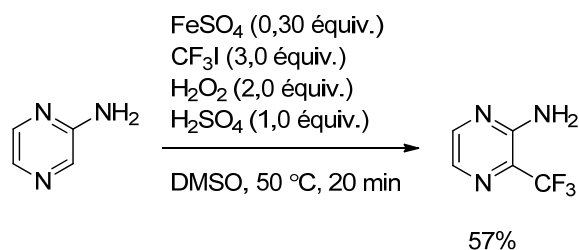
Un autre mode d'alkylation des noyaux aromatiques est la substitution aromatique homolytique (SAH) et repose sur l'addition de radicaux centrés sur le carbone à ces derniers. La réaromatisation de l'intermédiaire radical cyclohexadiényl **179** correspondant mène à la formation du produit désiré (Schéma 78).

**Schéma 77.** Cycle catalytique pour l'alkylation d'oxindoles proposé par Ackermann**Schéma 78.** Mécanisme général de la substitution aromatique homolytique

La réaction de SAH la mieux connue est sans doute la réaction de Minisci, soit l'addition de radicaux centrés sur le carbone à un hétérocycle protoné, suivie de la réaromatisation du cycle par un processus d'oxydoréduction (*vide infra*, Schéma 81). Lors de cette réaction, la protonation de l'hétérocycle augmente sa réactivité envers les espèces radicalaires, améliorant ainsi la chimiosélectivité de la réaction.<sup>155</sup> Par exemple, la

trifluorométhylation d'hétérocycles dans des conditions classiques de Minisci a été réalisée par le groupe de Yamakawa (Schéma 79).<sup>156,157</sup> Bien que la réaction de Minisci soit d'une grande utilité synthétique, il demeure que cette réaction s'accompagne dans bien des cas de rendements modestes (<50%).<sup>158</sup>

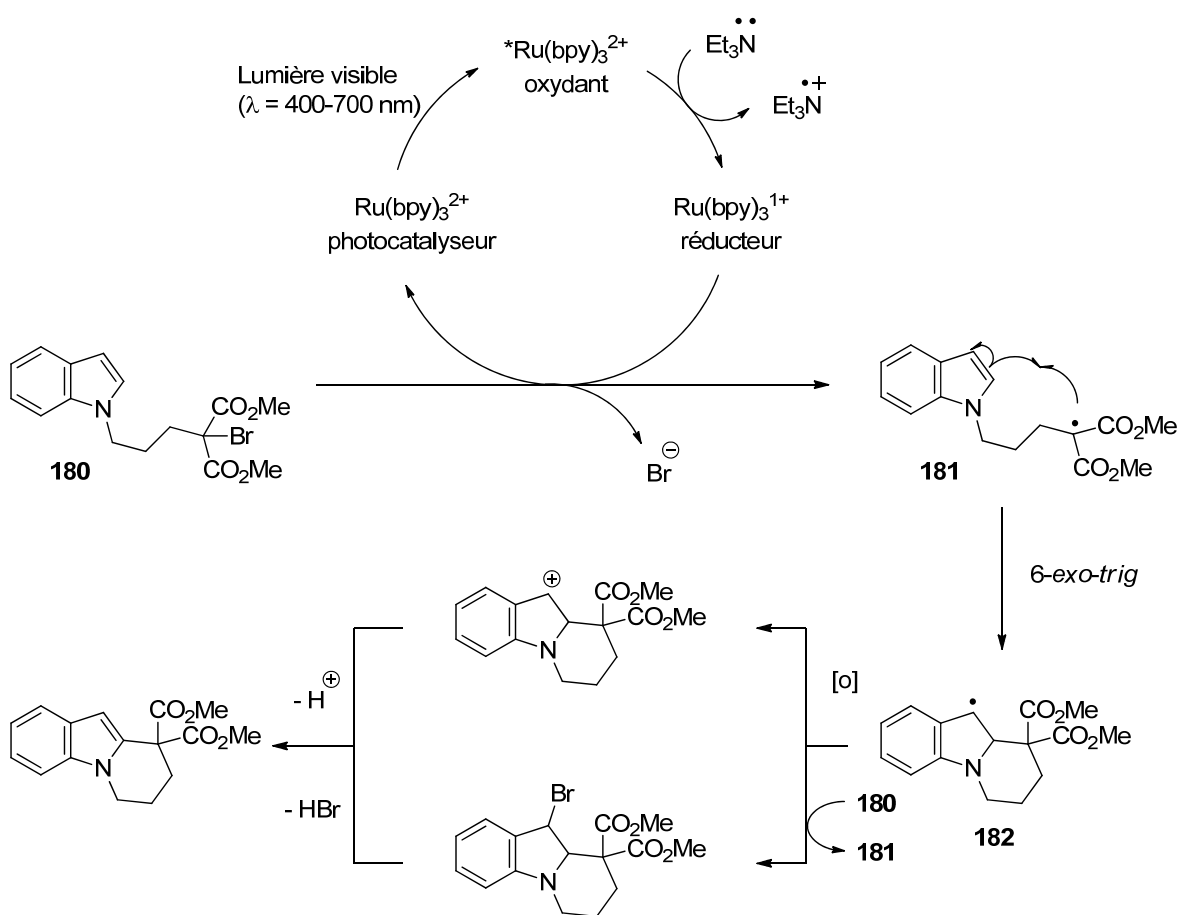
**Schéma 79.** Réaction de Minisci impliquant l'addition du radical trifluorométhyle à des hétérocycles



Lors des processus de SAH autres que la réaction de Minisci, les radicaux centrés sur le carbone sont habituellement générés à partir de composés organobromés et iodés à l'aide d'un initiateur radicalaire (AIBN ou Et<sub>3</sub>B et O<sub>2</sub>) et d'une source stœchiométrique d'hydruure d'étain ou de silicium (Bu<sub>3</sub>SnH ou (Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>SiH) pour perpétuer la réaction radicalaire en chaîne.<sup>159</sup> La photolyse directe d'halogénures d'alkyle ou d'aryle à l'aide de lumière ultraviolette pour former les radicaux correspondants mène à un mélange de produits radicalaires et ioniques dans le cas des composés organoiodés et génère les produits issus des réactions radicalaires avec de faibles rendements pour les précurseurs organobromés.<sup>160,161</sup> Afin de contourner ces problèmes, le groupe de Stephenson a réalisé une cyclisation de bromoalcane sur des noyaux indoles ou pyrroles à l'aide du catalyseur photorédox [Ru(bpy)<sub>3</sub>]Cl<sub>2</sub> (Schéma 80).<sup>162,163</sup> Une version intermoléculaire de la réaction a également été développée.<sup>164</sup> Lors de cette réaction, la lumière visible génère la forme excitée \*Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>, qui agit à titre d'oxydant envers la triéthylamine, et forme le Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>1+</sup>. Ce dernier a un rôle de réducteur et effectue le transfert d'un électron dans l'orbitale σ\*<sub>C-Br</sub> de **180** afin de former le radical **181** correspondant, qui participe à la cyclisation 6-*exo-trig*. Enfin, le radical **182** subit une réaromatisation par un processus

d'oxydoréduction impliquant la forme activée du catalyseur  $*\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  ou bien en régénérant le radical **181** à partir du bromoalcane **180**, suivie d'une réaction d'élimination.

**Schéma 80.** Cyclisation de bromoalcanes sur des noyaux indoles ou pyrroles à l'aide du catalyseur photorédox  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$

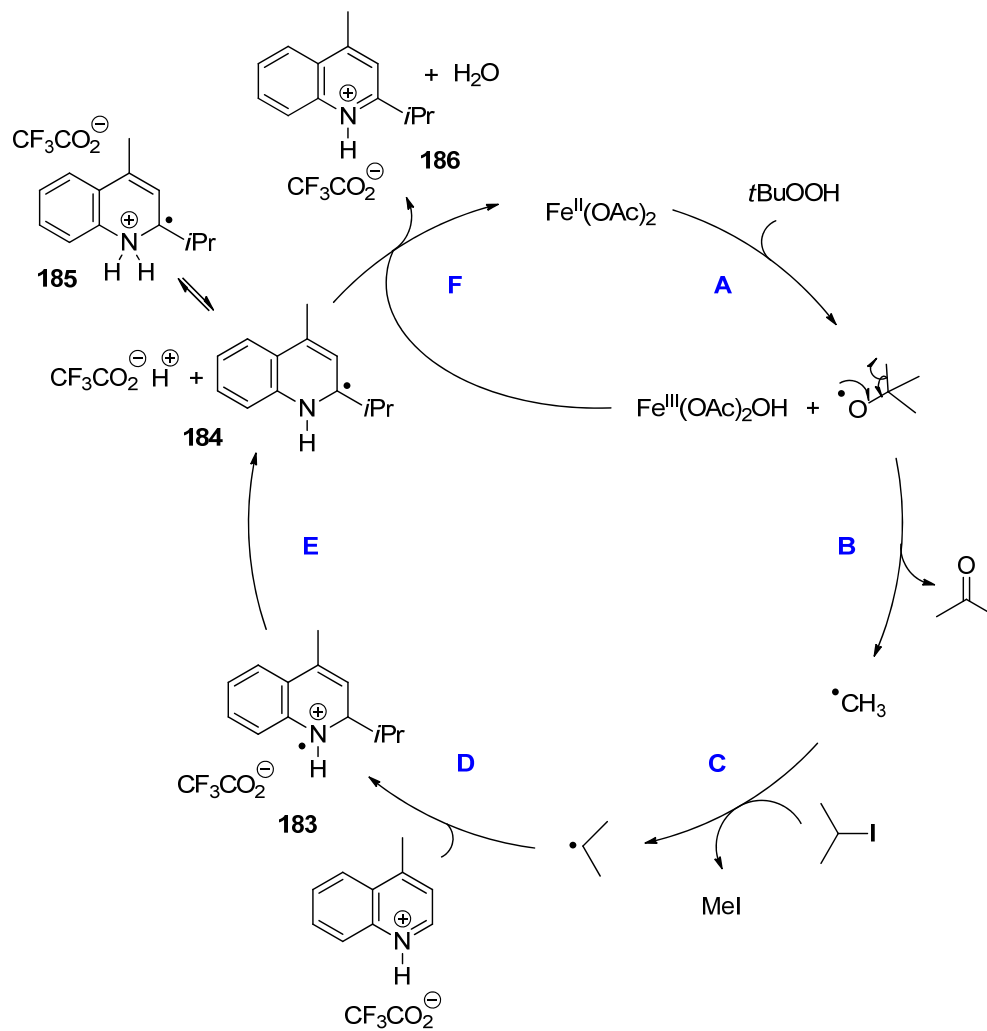


Lors des réactions de SAH, plusieurs mécanismes peuvent rendre compte de la réaromatisation de l'intermédiaire radical cyclohexadiényle **179** résultant de l'addition d'un radical centré sur le carbone à un arène. Ainsi, plusieurs mécanismes ont été observés expérimentalement, soit la réaromatisation par un processus d'oxydoréduction, par le transfert d'un électron à partir d'un intermédiaire radical anion, par l'abstraction d'un atome d'hydrogène ou encore par l'oxydation avec l'oxygène dissous dans le solvant réactionnel.

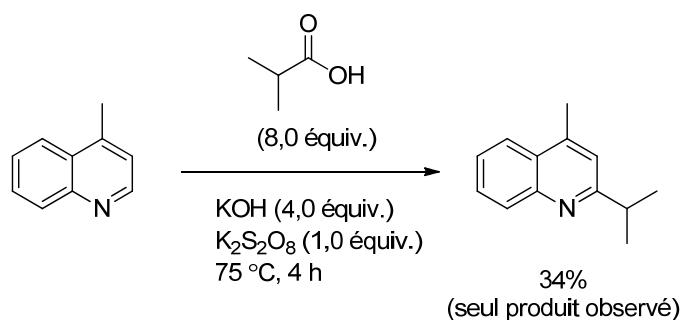
Le mécanisme d'oxydoréduction a été élucidé par Minisci dans le cadre d'études mécanistiques sur la 4-méthylquinoline (Schéma 81).<sup>165,166</sup> Lors de la réaction de Minisci, l'oxydant (soit le peroxyde d'hydrogène ou l'hydroperoxyde de *tert*-butyle) réagit avec le catalyseur de Fe(II) pour générer un sel de Fe(III) et le radical *tert*-butoxyle. Ce dernier se fragmente en acétone et en le radical méthyle. Le radical méthyle réagit à son tour avec le 2-iodopropane pour générer le radical isopropyl, qui effectue une substitution aromatique homolytique avec la 4-méthylquinoline protonée (étapes D-F). Le radical cation amino **183** perd par la suite un proton en position  $\alpha$  de l'azote pour former le radical pyridinyle **184**.<sup>167</sup> Celui-ci est en équilibre avec la forme protonée de l'amine **185** et effectue le transfert d'un électron vers l'oxydant ( $\text{Fe}^{\text{III}}(\text{OAc})_2\text{OH}$ ). Le carbocation est enfin déprotoné pour former le produit aromatisé **186** et régénérer le catalyseur ( $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{OAc})_2$ ). Les auteurs ont postulé un tel mécanisme reposant sur la formation du radical pyridinyle **184**, puisque les radicaux  $\alpha$ -aminoalkyle figurent parmi les espèces les plus réductrices, ayant un potentiel d'ionisation de 5,4 à 6,1 eV. À titre comparatif, le lithium a un potentiel d'ionisation de 5,39 eV, tandis que celui des radicaux alkyles simples se situent entre 7 et 10 eV.<sup>168</sup> Une observation expérimentale a permis de confirmer l'implication du radical pyridinyle lorsque la réaction a été exécutée en utilisant l'acide isobutyrique comme source du radical isopropyle et le persulfate de potassium ( $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ ) comme agent oxydant (Schéma 82). Puisque les radicaux alkyles primaires et secondaires simples ne provoquent pas la dégradation du persulfate de potassium, la réaromatisation a nécessairement été effectuée par l'oxydation du radical pyridinyle.<sup>165</sup>



**Schéma 81.** Mécanisme de réaromatisation de l'intermédiaire radical cyclohexadiényl par un processus d'oxydoréduction

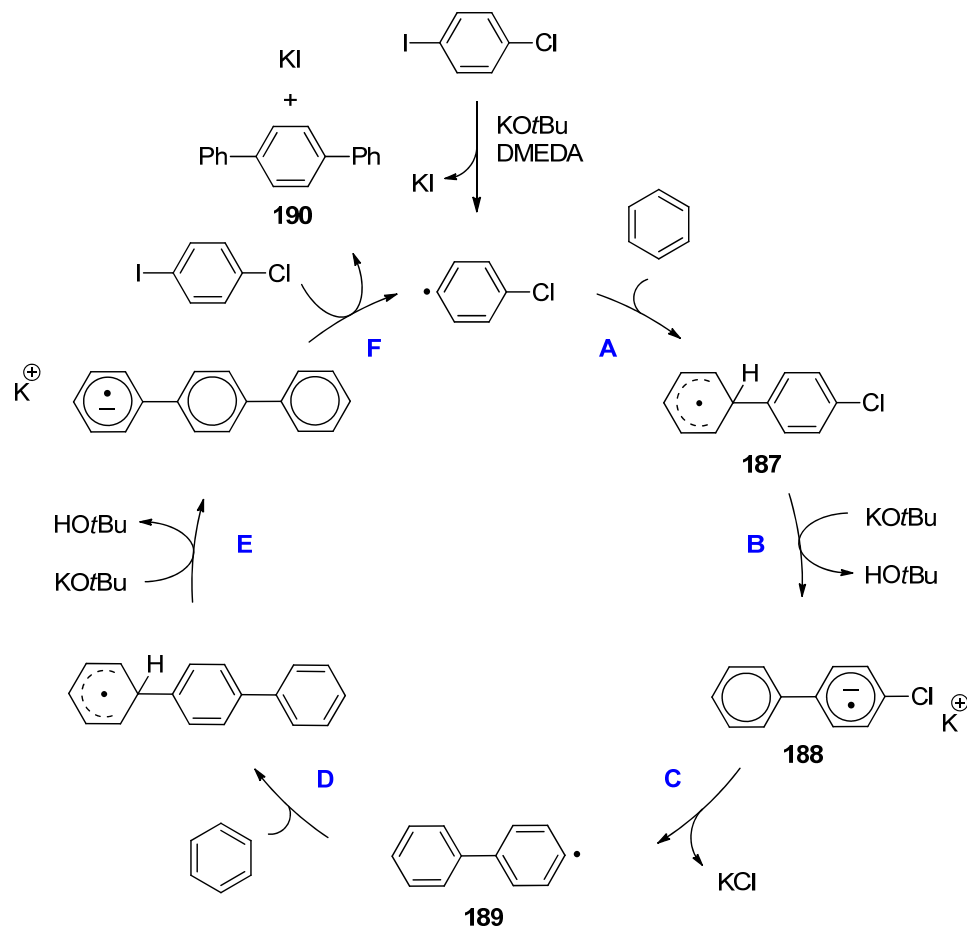


**Schéma 82.** Confirmation de l'implication du radical pyridinyle lors de la réaction de Minisci avec l'acide isobutyrique et le persulfate de potassium



Le second mécanisme pouvant expliquer la réaromatisation repose sur le transfert d'un électron à partir d'un intermédiaire radical anion, formé par la déprotonation du radical cyclohexadiényle, vers l'orbitale  $\sigma^*_{C-X}$  du composé organohalogéné ( $X = \text{Br}, \text{I}$ ) afin de perpétuer la réaction radicalaire en chaîne. Ce mécanisme a été proposé par Lei, Kwong et leurs collaborateurs lors de l'arylation du benzène avec des iodoaryles, du KO<sup>t</sup>Bu et une quantité catalytique de DMEDA.<sup>169,170</sup> Lorsque cette transformation a été effectuée avec des dihalogénobenzènes, les produits diarylés correspondants ont été observés. Étant donné qu'aucun composé monoarylé n'a été observé même au début de la réaction, les auteurs ont proposé qu'il y ait formation de l'intermédiaire radical anion **188** par la déprotonation de l'espèce radical cyclohexadiényle **187** (Schéma 83, étape B).<sup>171</sup> Le radical anion **188** se fragmente ensuite en le radical aryle **189** et l'ion chlorure (étape C). L'espèce **189** effectuerait à son tour une substitution aromatique radicalaire avec une molécule de benzène (étapes D-F) afin de générer le produit diarylé **190** et de perpétuer la réaction radicalaire en chaîne.

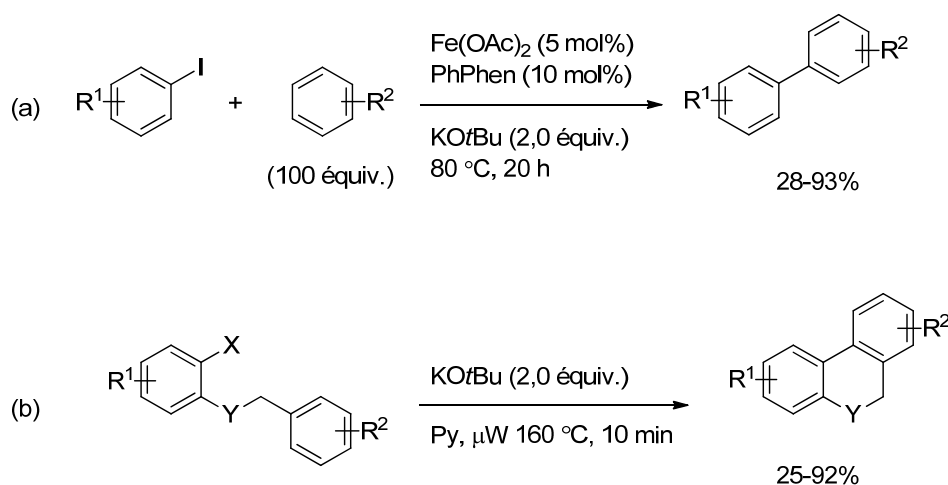
**Schéma 83.** Mécanisme de réaromatisation de l'intermédiaire radical cyclohexadiényl reposant sur le transfert d'un électron à partir d'un intermédiaire radical anion



Il a été admis que la combinaison d'une base forte et d'un ligand diamine à température élevée, en présence ou en absence d'une quantité catalytique d'un sel d'un métal de transition, permet d'initier le transfert d'un électron vers l'orbitale  $\sigma^*_{C-X}$  de composés organohalogénés et de générer les radicaux correspondants. Cette stratégie a été employée dans les substitutions aromatiques homolytiques promues par des bases pour des réactions d'arylation<sup>172</sup> et d'alcénylation.<sup>173</sup> Le groupe de recherche Charette s'est aussi intéressé à ces réactions pour l'arylation d'iodoarènes promue par un complexe de  $Fe(II)$ (bathophénanthroline) en présence de  $KOtBu$  (Schéma 84, (a)),<sup>174</sup> et pour l'arylation intramoléculaire d'iodo- et de bromoarènes en présence de  $KOtBu$  (Schéma 84, (b)).<sup>172e</sup>

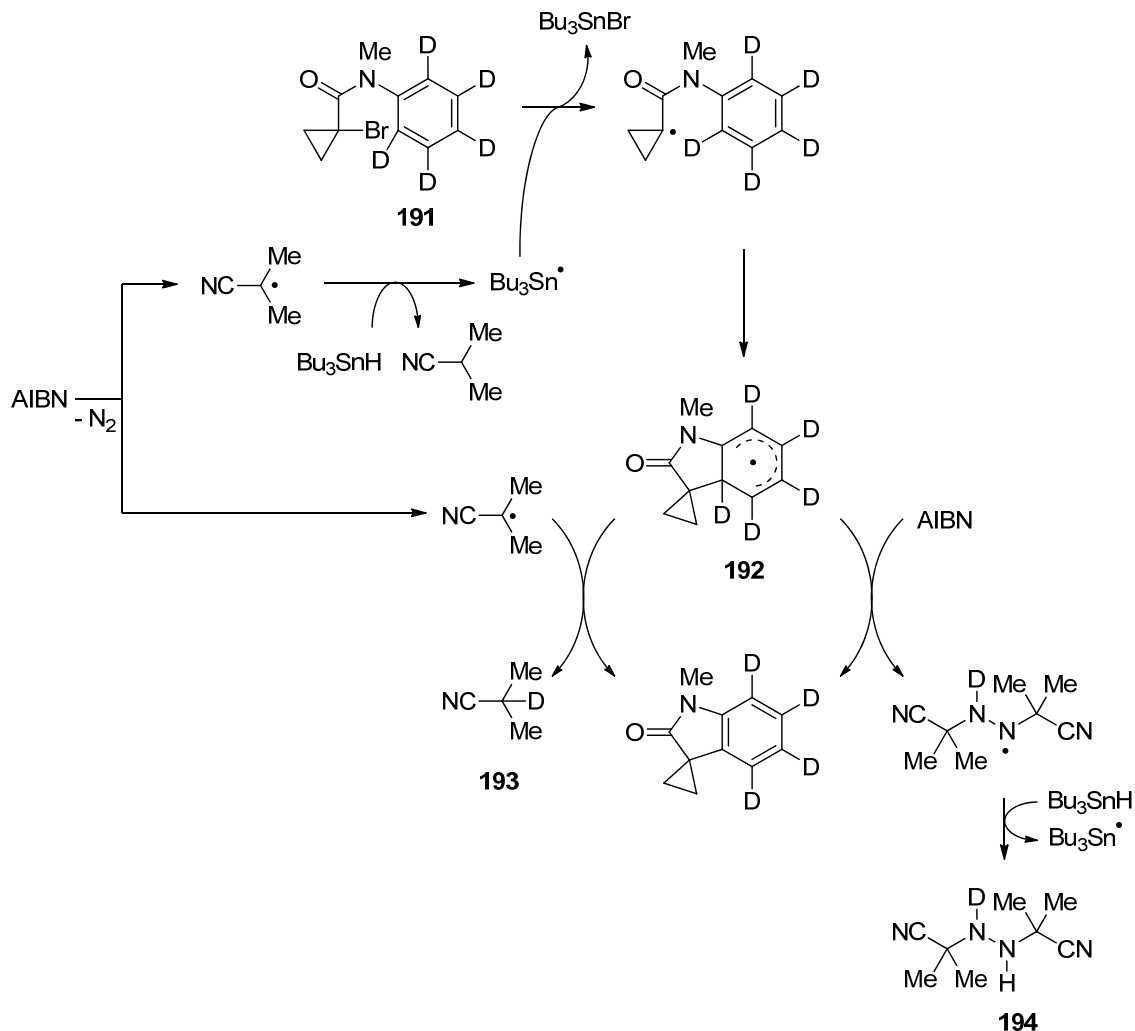
Toutefois, le mécanisme des substitutions aromatiques homolytiques promues par des bases fait toujours l'objet de contestations. Dans un essai récent, Curran et Studer avancent que les complexes de métaux de transition utilisés dans ces réactions agiraient simplement à titre d'initiateurs de la réaction radicalaire en chaîne et non de catalyseurs à proprement parler, au même titre que la combinaison d'une base forte et d'un ligand diamine.<sup>175,170</sup>

**Schéma 84.** Contributions du groupe Charette misant sur les réactions de substitution aromatique homolytiques promues par le *tert*-butoxide de potassium



Le troisième mécanisme pouvant expliquer la réaromatisation implique l'abstraction d'un atome d'hydrogène de l'intermédiaire radical cyclohexadiényle. Une étude menée par Beckwith, Bowman, Storey et leurs collaborateurs a mis en lumière ce processus lors de la synthèse d'oxindoles par une cyclisation via une substitution aromatique homolytique (Schéma 85).<sup>176</sup> Pour cette réaction, ainsi que pour bien d'autres SAH utilisant l'AIBN et le  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , il est nécessaire d'utiliser des quantités stœchiométriques de ces deux réactifs afin d'assurer une bonne réactivité. La cyclisation du précurseur pentadeutééré **191** a mené à la formation de l'isobutyronitrile deutéré **193**, confirmant que les radicaux isobutyronitrile issus de l'AIBN peuvent effectuer l'abstraction d'atomes d'hydrogène de l'intermédiaire radical cyclohexadiényle **192**. Toutefois, seulement 0,3 équivalent d'azote a été généré par rapport à l'AIBN initialement présent dans le milieu réactionnel, indiquant que l'AIBN participe également à l'abstraction d'atomes d'hydrogène afin de former l'hydrazine **194**.<sup>177</sup>

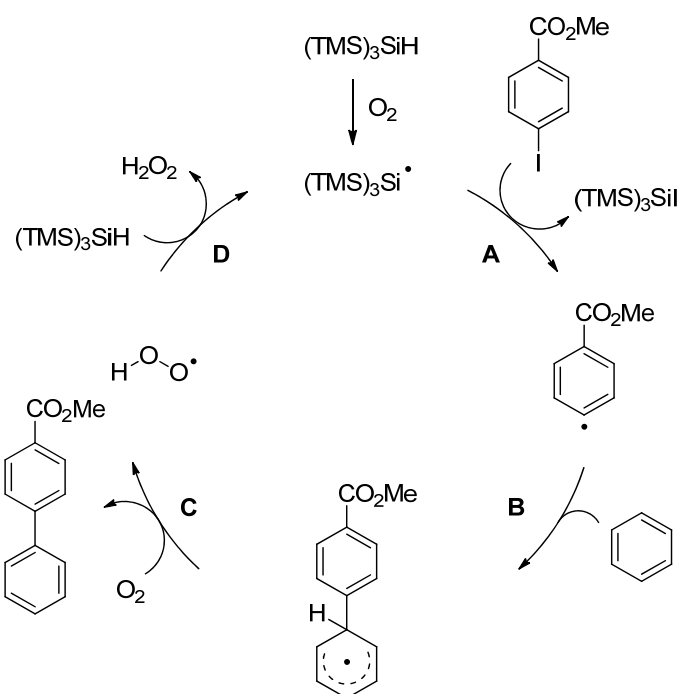
**Schéma 85.** Mécanisme de réaromatisation de l'intermédiaire radical cyclohexadiényle reposant sur l'abstraction d'un atome d'hydrogène



Enfin, le quatrième mécanisme possible pour la réaromatisation implique la réaction de l'intermédiaire radical cyclohexadiényle avec l'oxygène triplet. Le groupe de Curran a observé l'arylation du benzène à partir d'iodoarènes en présence de tris(triméthylsilyl)silane ( $(\text{TMS})_3\text{SiH}$ ) et de traces d'oxygène dans le benzène non dégazé (Schéma 86).<sup>175</sup> Lors de cette transformation, l'oxygène triplet effectue l'abstraction d'un atome d'hydrogène de l'intermédiaire radical cyclohexadiényle afin de générer le produit réaromatisé et le radical hydroperoxyle (Schéma 86, étape C).<sup>178</sup> Ce dernier viendrait

perpétuer la réaction radicalaire en chaîne en générant le radical issu du  $(\text{TMS})_3\text{SiH}$  (étape D).

**Schéma 86.** Mécanisme de réaromatisation de l'intermédiaire radical cyclohexadiényl reposant sur la réaction avec l'oxygène triplet



Le chapitre suivant porte sur la cyclisation d'iodures d'alkyle par voie de substitution aromatique homolytique à l'aide de NaHMDS et d'une quantité catalytique du complexe de  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$ . Une attention particulière a été portée au mécanisme de la réaction afin de confirmer si le complexe de nickel agit simplement à titre d'initiateur d'une réaction radicalaire en chaîne ou bel et bien comme catalyseur et d'élucider le rôle joué par la base forte NaHMDS dans cette réaction.

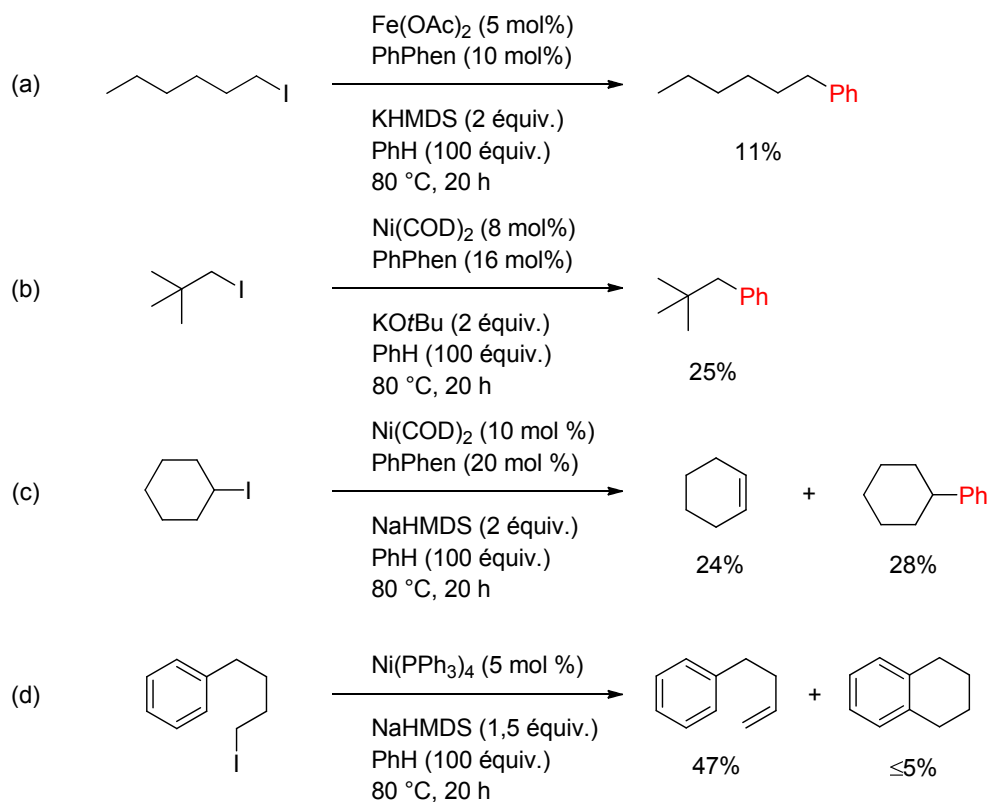
# CHAPITRE 6 :

## Cyclisation d'iodures d'alkyle par substitution aromatique par voie homolytique catalysée par le nickel

### 6.1 Introduction et travaux préliminaires

Les réactions de fonctionnalisation directe ont pris de l'ampleur au cours de la dernière décennie et ont amélioré l'efficacité de la formation de liens C-C, qui reposait auparavant en grande partie sur les couplages croisés entre un halogénure organique et un composé organométallique. Bien que de nombreuses réactions de substitution aromatique homolytique (SAH) promues par des bases impliquant des radicaux aryles aient été rapportées,<sup>172,173</sup> la transformation correspondante avec des radicaux alkyles n'a pas encore été développée.<sup>175</sup> Le présent chapitre relate nos travaux ayant pour objectif de mettre au point une telle réaction et d'éclaircir le mécanisme des réactions de SAH promues par des bases en présence de métaux de transition. En effet, il a été récemment proposé que les métaux de transition agissent à titre de simples initiateurs de réaction radicalaire en chaîne plutôt que de catalyseurs à proprement parler.<sup>175</sup>

Suite aux travaux publiés récemment dans le groupe Charette au sujet de la substitution homolytique aromatique à partir d'iodoarènes en présence de *tert*-butoxyde de potassium et d'une quantité catalytique d'acétate de fer(II) (*vide supra*, Schéma 84, (a)),<sup>174</sup> la réaction impliquant un système aliphatique a été étudiée en collaboration avec Frédéric Vallée, étudiant à la maîtrise. Ce dernier avait effectué des études préliminaires de fonctionnalisation directe du 1-iodohexane, de l'iodure de néopentyle et de l'iodocyclohexane et des rendements modestes ont été observés (Schéma 87). Malgré nos efforts communs d'optimisation de la réaction avec l'iodocyclohexane (Schéma 87, (c)), un faible rendement optimisé de 28% du produit arylé et la formation du cyclohexène avec un rendement de 24% ont été observés avec la consommation totale du substrat.

**Schéma 87.** Tentatives de fonctionnalisation directe d'iodures d'alkyle

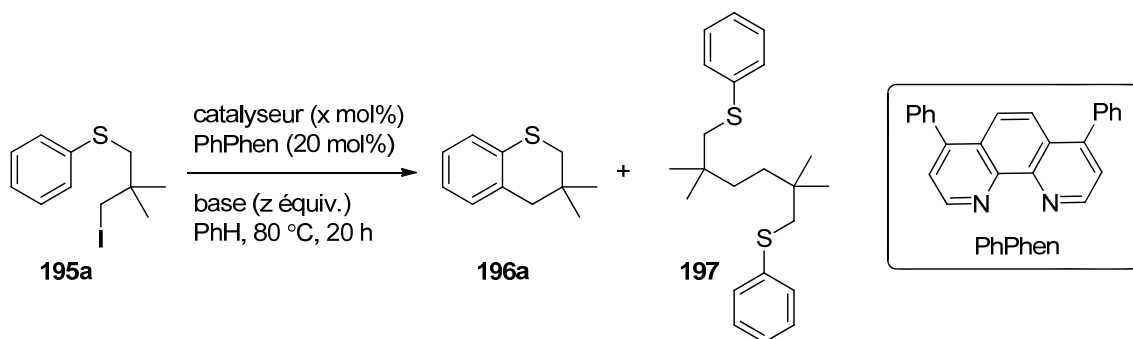
## 6.2 Cyclisation d'iodures d'alkyles par voie de SAH promue par une base en présence d'un métal de transition

### 6.2.1 Optimisation de la réaction

Puisque la méthodologie de fonctionnalisation directe intermoléculaire d'iodures d'alkyle n'était pas efficace, la version intramoléculaire a été considérée par la suite avec l'aide de ma collègue Daniela Sustac-Roman. Un substrat modèle facilement accessible, le thioarène **195a**,<sup>179</sup> possédant un centre quaternaire en position  $\beta$  de l'atome d'iode, a été employé pour l'optimisation (Tableau 12). Ce substrat a été sélectionné d'abord parce qu'il est facile à synthétiser, puis afin d'éviter la réaction indésirable d'élimination E2 qui



survient en présence d'une base forte et à température élevée en l'absence d'un centre quaternaire à cette position (Schéma 87, (d)). Les conditions réactionnelles développées dans notre groupe,<sup>174</sup> utilisant  $\text{Fe}(\text{OAc})_2$  (5 mol %), la bathophénanthroline (10 mol%) et  $\text{KOtBu}$  (2,0 équiv.) dans le benzène à reflux, ont d'abord été employées et ont mené à la formation du produit **196a** avec un rendement de 37% (entrée 1). Plusieurs bases et catalyseurs ont été criblés et la combinaison d'un catalyseur de nickel(0) (10 mol%) et  $\text{NaHMDS}$  (2,0 équiv.) a donné des rendements modestes de **196a** (entrées 4 et 5) avec la formation concomitante du sous-produit dimérique **197**, probablement formé par la dimérisation d'une espèce radicalaire.  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$  s'est avéré être un meilleur catalyseur que  $\text{Ni}(\text{COD})_2$  et a démontré une efficacité supérieure en l'absence de la bathophénanthroline (entrée 6). La quantité de catalyseur a pu être réduite à 5 mol% (entrée 7). D'autres bases de type bis(triméthylsilyl)amidure ont été employées et ont mené soit à une conversion incomplète ( $\text{LiHMDS}$ , entrée 8) ou bien à la dégradation substantielle du substrat ( $\text{KHMDS}$ , entrée 9).  $\text{KOtBu}$  était moins efficace, résultant en un faible rendement de 27% de **196a** (entrée 10). Enfin, la quantité de  $\text{NaHMDS}$  a pu être réduite à 1,5 équivalents, donnant le produit **196a** avec un rendement de 75% et seulement 4% de formation du dimère **197** (entrée 11). Un criblage de solvants a révélé que l'hexane (entrée 12) était légèrement moins efficace que le benzène, et que le DMF et la pyridine (entrées 13 et 14, respectivement) menaient à la dégradation substantielle du produit de départ. Le 1,4-dioxane et le *tert*-butanol (entrées 15 et 16, respectivement) n'ont mené à la formation d'aucun produit désiré. La variation de la température réactionnelle a mené à une conversion incomplète à 60 °C (entrée 17) et à un rendement moindre à 100 °C (entrée 18). Les réactions effectuées en l'absence de  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$  (entrées 19 et 20, à 80 et 120 °C, respectivement) ou du  $\text{NaHMDS}$  (entrée 21) n'ont mené qu'à la récupération du produit de départ. Ces observations soulignent l'importance de la présence à la fois du catalyseur de nickel et de la base pour qu'il y ait réaction.

**Tableau 12.** Optimisation de la réaction d'alkylation intramoléculaire du thioarène **195a**

| entrée            | catalyseur (x)                          | base (z)     | solvant       | rendement (%) <sup>a</sup> |             |            |
|-------------------|---|--------------|---------------|----------------------------|-------------|------------|
|                   |   |              |               | <b>195a</b>                | <b>196a</b> | <b>197</b> |
| 1                 | Fe(OAc) <sub>2</sub> (10)               | KOtBu (2,0)  | PhH           | 18                         | 37          | 0          |
| 2                 | Fe(OAc) <sub>2</sub> (10)               | NaHMDS (2,0) | PhH           | 72                         | 0           | 0          |
| 3                 | NiCl <sub>2</sub> (10)                  | NaHMDS (2,0) | PhH           | 37                         | 25          | 0          |
| 4                 | Ni(COD) <sub>2</sub> (10)               | NaHMDS (2,0) | PhH           | 0                          | 47          | 10         |
| 5                 | Ni(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10) | NaHMDS (2,0) | PhH           | 0                          | 55          | 13         |
| 6 <sup>b</sup>    | Ni(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10) | NaHMDS (2,0) | PhH           | 0                          | 73          | 8          |
| 7 <sup>b</sup>    | Ni(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (5)  | NaHMDS (2,0) | PhH           | 0                          | 68          | 4          |
| 8 <sup>b</sup>    | Ni(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (5)  | LiHMDS (2,0) | PhH           | 51                         | 25          | 5          |
| 9 <sup>b</sup>    | Ni(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (5)  | KHMDS (2,0)  | PhH           | 0                          | 0           | 0          |
| 10 <sup>b</sup>   | Ni(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (5)  | KOtBu (2,0)  | PhH           | 59                         | 27          | 0          |
| 11 <sup>b</sup>   | Ni(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (5)  | NaHMDS (1,5) | PhH           | 5                          | 75          | 4          |
| 12 <sup>b</sup>   | Ni(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (5)  | NaHMDS (1,5) | hexane        | 0                          | 64          | 3          |
| 13 <sup>b,c</sup> | Ni(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (5)  | NaHMDS (1,5) | DMF           | -                          | -           | -          |
| 14 <sup>b,c</sup> | Ni(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (5)  | NaHMDS (1,5) | pyridine      | -                          | -           | -          |
| 15 <sup>b</sup>   | Ni(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (5)  | NaHMDS (1,5) | 1,4-dioxane   | 33                         | 0           | 0          |
| 16 <sup>b</sup>   | Ni(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (5)  | NaHMDS (1,5) | <i>t</i> BuOH | 91                         | 0           | 0          |
| 17 <sup>b,d</sup> | Ni(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (5)  | NaHMDS (1,5) | PhH           | 22                         | 39          | 4          |
| 18 <sup>b,e</sup> | Ni(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (5)  | NaHMDS (1,5) | PhH           | 0                          | 52          | 4          |
| 19 <sup>b</sup>   | -                                       | NaHMDS (1,5) | PhH           | 100                        | 0           | 0          |

|                   |  |              |     |     |    |   |
|-------------------|--|--------------|-----|-----|----|---|
| 20 <sup>b,f</sup> | -                                      | NaHMDS (1,5) | PhH | 82  | 0  | 0 |
| 21 <sup>b</sup>   | Ni(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (5) | -            | PhH | ≥95 | ≤5 | 0 |

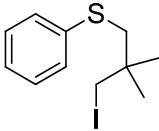
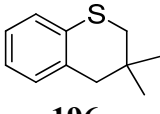
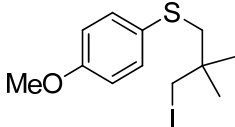
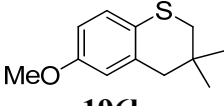
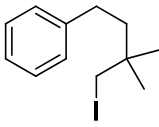
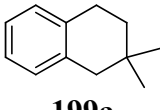
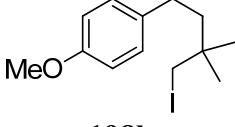
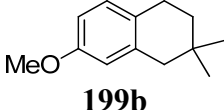
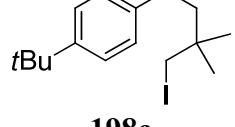
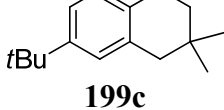
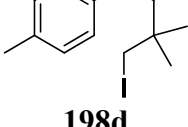
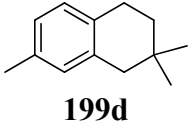
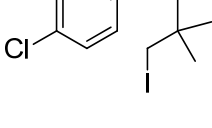
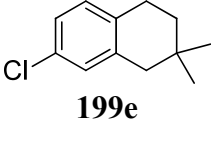
<sup>a</sup> Rendement RMN <sup>1</sup>H en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne. <sup>b</sup> La réaction a été effectuée en l'absence du ligand PhPhen. <sup>c</sup> La réaction a donné lieu à la dégradation substantielle du produit de départ. <sup>d</sup> La réaction a été effectuée à 60 °C. <sup>e</sup> La réaction a été effectuée à 100 °C. <sup>f</sup> La réaction a été effectuée à 120 °C.

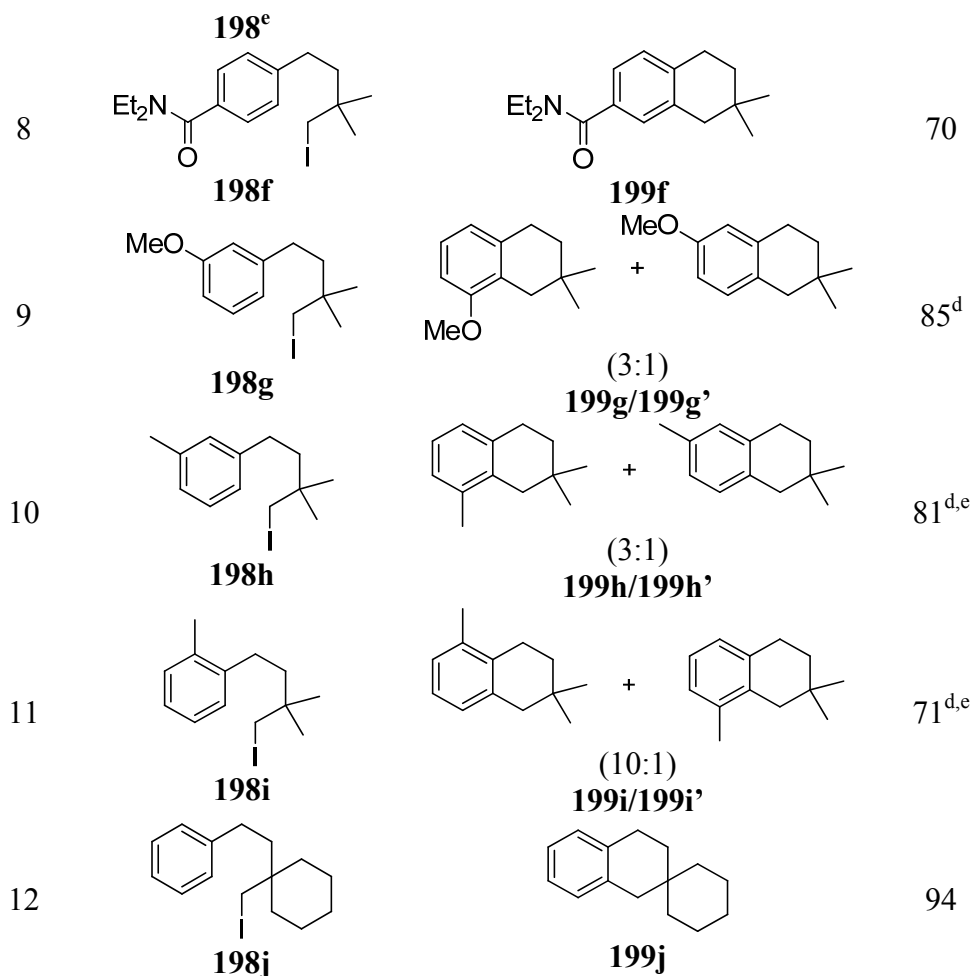
### 6.2.2 Étendue réactionnelle

L'étendue réactionnelle est présentée au Tableau 13. Les dérivés 3,3-diméthylthiochromane **196a** et **196b** ont été obtenus avec de bons rendements (entrées 1 et 2). Le soufre a pu être substitué par un groupe CH<sub>2</sub> avec succès (entrée 3).<sup>180</sup> La tolérance de groupements fonctionnels a été déterminée sur les substrats à chaîne toute carbonée. Des groupements riches ou neutres électroniquement en position *para* ont donné lieu à la formation efficace du produit désiré dans des rendements allant de 85 à 88% (entrées 4-6). Les groupes électroattracteurs tels que chlorure ou amide ont également mené au produit dans de bons rendements, soit de 74 et 70%, respectivement (entrées 7 et 8). La substitution en position *méta* a donné un mélange de deux isomères avec un rendement de 85% pour le précurseur *m*-OMe et 81% pour celui *m*-Me dans un rapport régioisomérique de 3:1 dans les deux cas (entrées 9 et 10). Fait intéressant, le produit majoritaire est celui résultant de la cyclisation en position *ortho* du substituant. Cette régiosélectivité est tout à fait comparable à celle documentée dans la littérature pour des substitutions aromatiques homolytiques.<sup>181</sup> La présence d'un groupe méthyle en position *ortho* a donné le produit correspondant avec un rendement de 71% (entrée 11). Étonnamment, une très faible quantité d'un régioisomère a été observée dans le spectre RMN <sup>1</sup>H de **199i**. Des analyses NOE supportent la structure proposée de **199i'**. Le groupement *gem*-diméthyl a pu être remplacé par un groupe cyclohexyl, menant au produit cyclisé avec un excellent rendement (entrée 12). Malheureusement, les tentatives de cyclisation de substrats comportant un groupement *gem*-diester de méthyle ou un groupe 1,3-dioxolane en position β ont donné lieu à la

dégradation substantielle de ces iodoalcanes. Aucun dimère n'a été observé dans toutes les cyclisations de substrats tout-carbonés.

**Tableau 13.** Étendue de la réaction d'alkylation intramoléculaire d'arènes non-activés

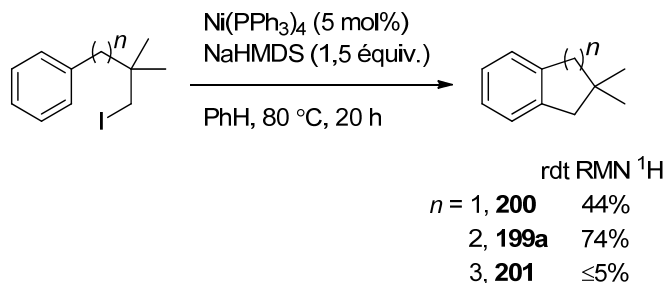
| $  \begin{array}{c}  \text{R}^2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-X-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(R}^1\text{)}_2\text{-I} \\  \xrightarrow[\text{PhH, 80 } ^\circ\text{C, 20 h}]{\text{Ni(PPh}_3\text{)}_4 \text{ (5 mol\%)} \\ \text{NaHMDS (1,5 \text{ \text{equiv.})}} \\  \text{R}^2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-X-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(R}^1\text{)}_2  \end{array}  $ |  |   |                        |
|---|--|---|------------------------|
| entrée  | substrat   | Produit   | rend. (%) <sup>a</sup> |
| 1   | <br><b>195a</b>   | <br><b>196a</b>   | 70 <sup>b</sup>        |
| 2   | <br><b>195b</b>  | <br><b>196b</b>  | 88 <sup>c</sup>        |
| 3   | <br><b>198a</b> | <br><b>199a</b> | 74                     |
| 4   | <br><b>198b</b> | <br><b>199b</b> | 88                     |
| 5   | <br><b>198c</b> | <br><b>199c</b> | 85                     |
| 6   | <br><b>198d</b> | <br><b>199d</b> | 86                     |
| 7   | <br><b>198e</b> | <br><b>199e</b> | 74                     |



<sup>a</sup> Rendement isolé. <sup>b</sup> Le dimère correspondant a été isolé avec un rendement de 8%. <sup>c</sup> Le dimère correspondant a été isolé avec un rendement de 7%. <sup>d</sup> Le rapport régioisomérique a été déterminé par RMN <sup>1</sup>H à partir du brut réactionnel. <sup>e</sup> Les régioisomères sont inséparables par chromatographie sur colonne.

Ayant déterminé que les composés cycliques à six chaînons peuvent être synthétisés avec succès, l'accès à des composés cycliques de taille différente a été considérée (Schéma 88). Alors que la réaction formant le produit à cinq chaînons **200** a mené à un rendement RMN <sup>1</sup>H modeste de 44%, celle générant le composé à sept chaînons **201** n'a donné qu'une trace de produit et la décomposition substantielle du substrat.

**Schéma 88.** Réaction d'alkylation intramoléculaire pour former les cycles à 5,6 ou 7 chaînons

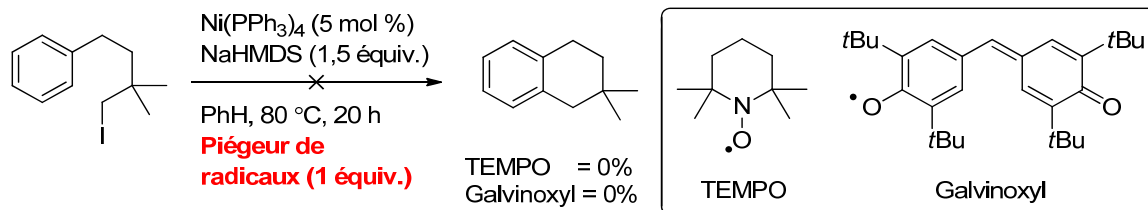


### 6.2.3 Études mécanistiques

Au début de cette étude, deux mécanismes étaient considérés pour expliquer cette réactivité, soit une alkylation de Friedel-Crafts ou bien une voie radicalaire. Lorsque la réaction a été exécutée en l'absence de la base NaHMDS (Tableau 12, entrée 21), la récupération quantitative du produit de départ a été observée, ce qui permet d'infirmer l'hypothèse de la voie Friedel-Crafts.

Il est documenté dans la littérature que les complexes de nickel(0) participent à des additions oxydantes par l'entremise de transferts d'un électron.<sup>182</sup> Des expériences effectuées avec un équivalent des piègeurs de radicaux libres galvinoxyl et TEMPO ont mené à l'inhibition totale de la réaction (Schéma 89). De plus, l'adduit de TEMPO **202** a pu être isolé avec un rendement de 33% (Tableau 14, entrée 1). Lorsque la base a été omise du milieu réactionnel, un rendement de **202** inférieur ou égal à la quantité de catalyseur a été obtenu, suggérant que le Ni(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> peut agir en tant qu'initiateur radicalaire (entrée 2). Ceci a été confirmé par l'absence de formation de **202** lorsque la réaction a été exécutée sans le Ni(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (entrée 3) et sans les deux réactifs (entrée 4). En conclusion de ces expériences en présence du piègeur de radicaux TEMPO, le NaHMDS agit comme donneur d'électrons afin de régénérer l'espèce de nickel(0) catalytiquement active.

**Schéma 89.** Expériences effectuées avec les piègeurs de radicaux libres galvinoxyl et TEMPO



**Tableau 14.** Isolation de l'adduit TEMPO **202** lors d'expériences effectuées avec le piègeur de radicaux libres TEMPO

$\text{Ni(PPh}_3)_4$  (x mol %)  
 $\text{NaHMDS}$  (y équiv.)  
 $\text{PhH}$ , 80 °C, 20 h  
 TEMPO (1,0 équiv.)

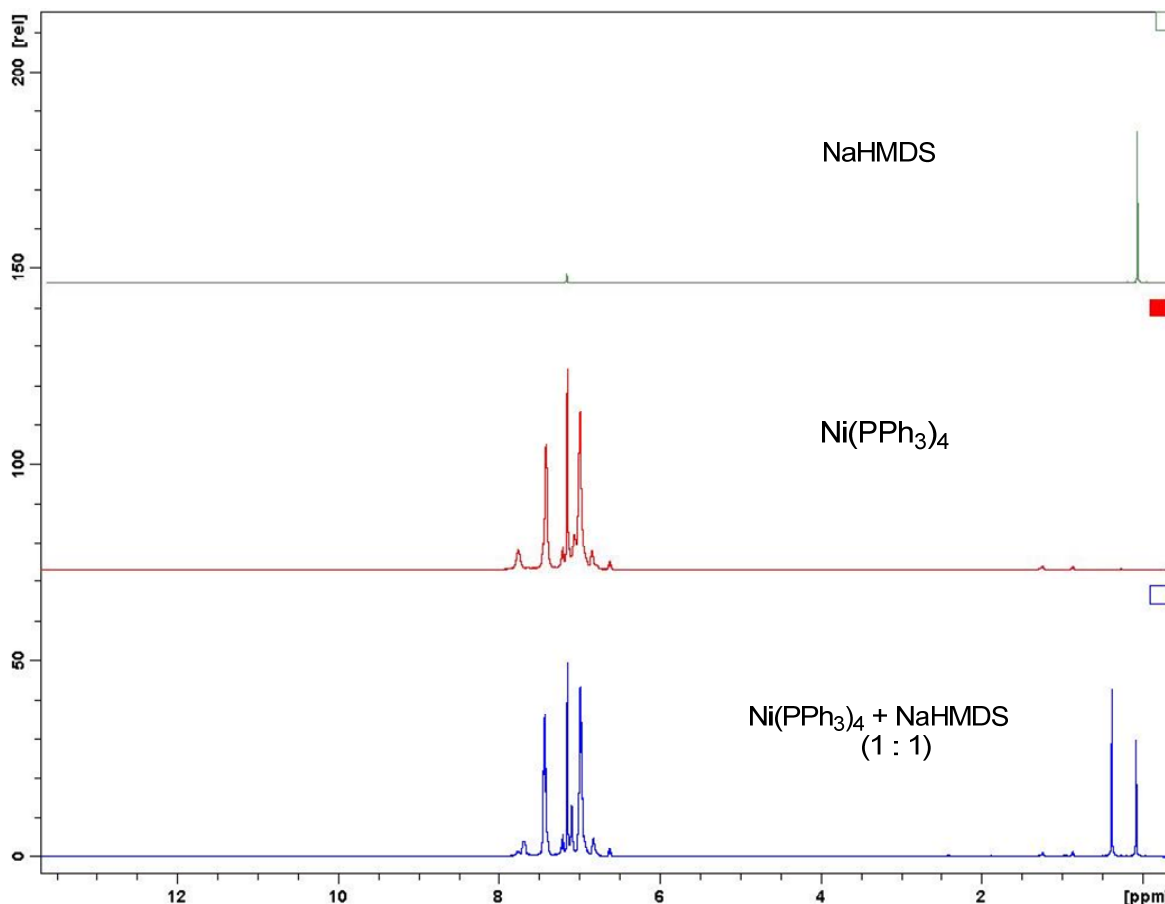
**198a** **202**

| entrée | $\text{Ni(PPh}_3)_4$<br>(x mol %) | $\text{NaHMDS}$<br>(y équiv.) | rdt (%) <sup>a</sup> |             |
|--------|-----------------------------------|-------------------------------|----------------------|-------------|
|        |                                   |                               | <b>202</b>           | <b>198a</b> |
| 1      | 5                                 | 1,5                           | 33                   | 63          |
| 2      | 5                                 | -                             | ≤5                   | 93          |
| 3      | -                                 | 1,5                           | 0                    | 93          |
| 4      | -                                 | -                             | 0                    | 96          |

<sup>a</sup> Rendement isolé.

Notre groupe de recherche a un intérêt pour les réactions de substitution aromatique par voie homolytique promues par une base.<sup>172e,174</sup> Toutefois, le mécanisme exact de ces réactions fait toujours l'objet de contestations. Dans un essai récent, Curran et Studer ont proposé que les métaux de transition utilisés en quantité catalytique dans ces transformations agissent simplement à titre d'initiateurs de radicaux plutôt que des catalyseurs à proprement parler.<sup>175</sup> À ce chapitre, les études mécanistiques effectuées dans la présente étude en présence du piègeur de radicaux TEMPO suggèrent fortement l'action catalytique du nickel(0) dans la présente réaction.

Dans le but d'obtenir davantage d'information sur la nature du complexe de nickel impliqué dans la réaction, des études de RMN  $^1\text{H}$  ont été effectuées. L'analyse d'une solution équimolaire de NaHMDS et de  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$  dans le benzène hexadeuté à  $70^\circ\text{C}$  a mené à l'observation du singulet caractéristique du NaHMDS (0,10 ppm) et d'un autre signal avoisinant à 0,48 ppm (Figure 19).



**Figure 19.** Expérience de RMN  $^1\text{H}$  impliquant une solution de  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$  (55,4 mg, 0,05 mmol) et de NaHMDS (9.2 mg, 0,05 mmol) dans 0,75 mL de  $\text{C}_6\text{D}_6$ , effectuée à  $70^\circ\text{C}$

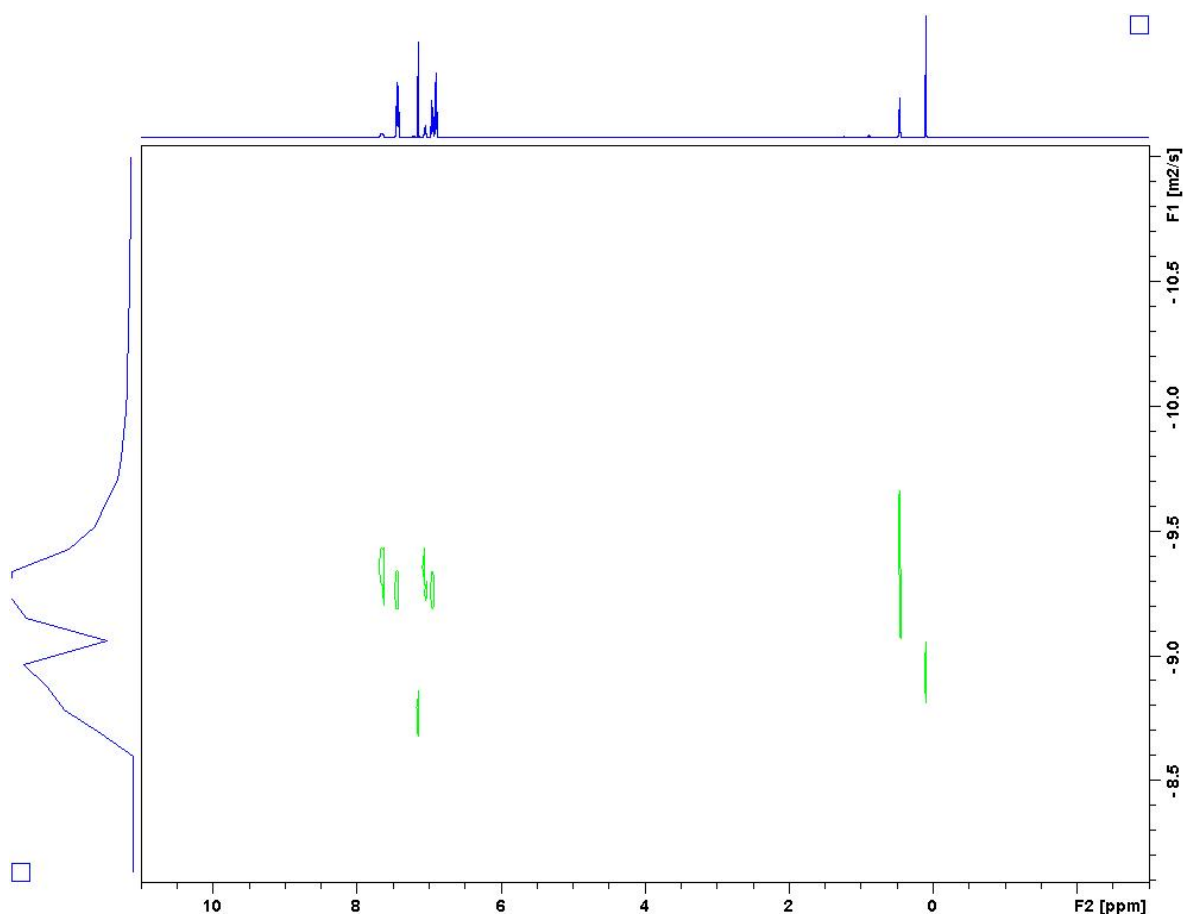
Dans l'optique de confirmer si ce signal additionnel indique la formation d'un adduit entre le  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$  et le NaHMDS, nous avons fait appel à l'expertise du Dr. Cédric Malveau pour des analyses de RMN *Diffusion Ordered Spectroscopy* (DOSY).<sup>183</sup> La RMN DOSY est une expérience de RMN bidimensionnelle mesurant les coefficients de diffusion de



molécules en solution selon un axe et les déplacements chimiques sur l'autre axe. Le coefficient de diffusion ( $D$ ) est une propriété physico-chimique qui dénote la facilité de diffusion d'une substance au sein d'une autre et a pour unité le mètre carré par seconde ( $\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ ).  $D$  est proportionnel au carré de la vitesse des particules en diffusion, qui dépend elle-même de la température ( $T$ ), de la viscosité ( $\eta$ ) du fluide et du rayon hydrodynamique ( $r$ ) des particules en diffusion, selon l'équation de Stokes-Einstein (Éq. 1)

$$D = (k_B T) / 6\pi\eta r \quad (1)$$

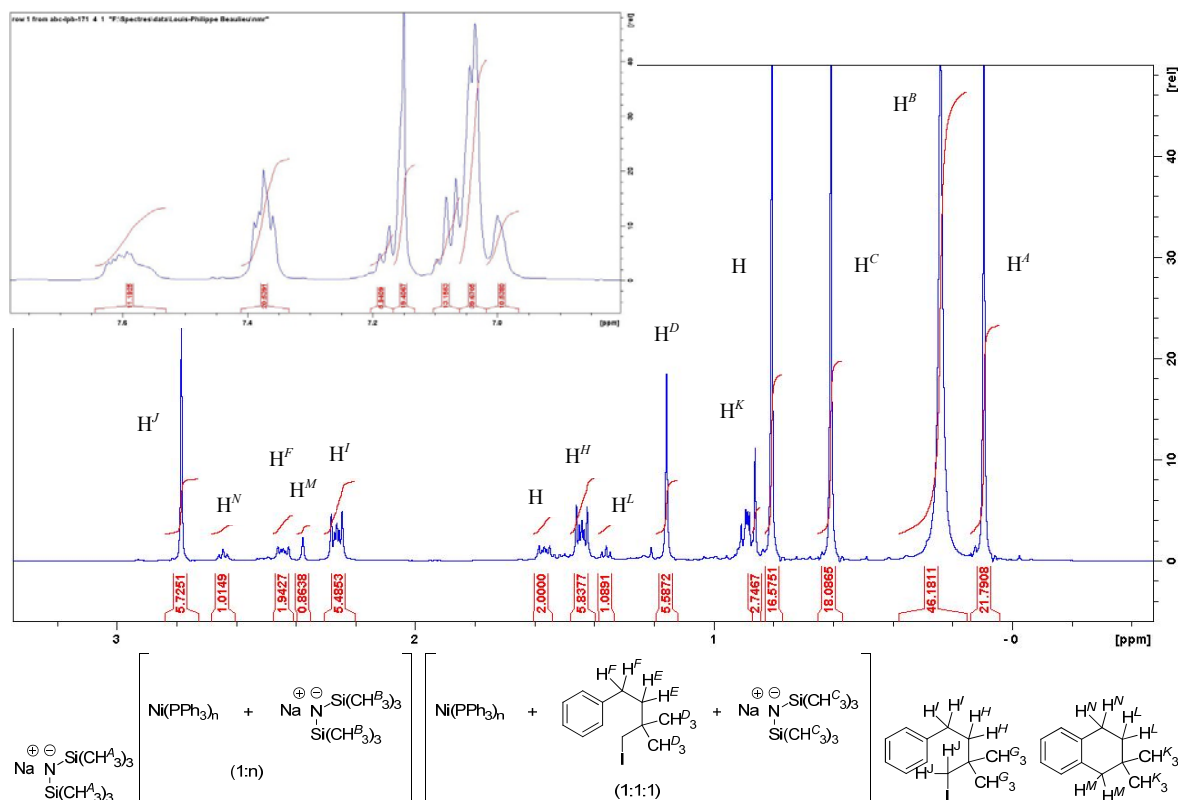
Dès lors, plus une molécule a un rayon hydrodynamique élevé, plus son coefficient de diffusion est petit. L'expérience de RMN  $^1\text{H}$  DOSY présentée à la Figure 20 démontre que le singulet situé à 0,48 ppm a un coefficient de diffusion du même ordre de grandeur que ceux des signaux aromatiques du complexe  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$ , et significativement plus petit que celui du singulet caractéristique du NaHMDS situé à 0,10 ppm. Le coefficient de diffusion du signal à 0,10 ppm est quant à lui beaucoup plus faible que celui du signal du benzène à 7,16 ppm.



**Figure 20.** Expérience de RMN  $^1\text{H}$  DOSY impliquant une solution de  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$  (55,4 mg, 0,05 mmol) et de NaHMDS (9,2 mg, 0,05 mmol) dans 0,75 mL de  $\text{C}_6\text{D}_6$ , effectuée à 25 °C avec un gradient de  $48,2 \text{ Gcm}^{-1}$

En vue d'obtenir de l'information additionnelle sur l'espèce active dans le cycle catalytique, des expériences DOSY sur une solution de  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$ , **198a** et NaHMDS dans un rapport stœchiométrique de 1:2:3 dans le benzène hexadeutééré ont été réalisées (Figure 21). Les données sont présentées sous forme tabulaire à des fins de clarté. En plus des signaux propres au NaHMDS non complexé ainsi que **198a** et **199a**, il est possible de noter le signal de l'adduit de NaHMDS avec  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$  (singulet à 0,47 ppm) et des signaux s'apparentant à **198a**, mais légèrement déblindés. En comparant l'intégration du singulet à 0,62 ppm avec celles des signaux légèrement déblindés par rapport à **198a**, il est possible de conclure que **198a** et le NaHMDS s'associent au  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_n$  selon un rapport

stœchiométrique de 1:1, tel qu'attesté par des coefficients de diffusion similaires et voisins au  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$  pour tous ces signaux. Afin de confirmer qu'il s'agisse bien de la formation d'un adduit de **198a** et non d'un sous-produit réactionnel, un échantillon a été préparé de façon identique et ensuite filtré sur silice à l'aide d'hexanes. Après concentration du filtrat, il a été possible d'observer les signaux de **198a** et de **199a** par RMN  $^1\text{H}$ , mais pas ceux de l'adduit de **198a**, infirmant donc l'hypothèse de la formation d'un sous-produit réactionnel.



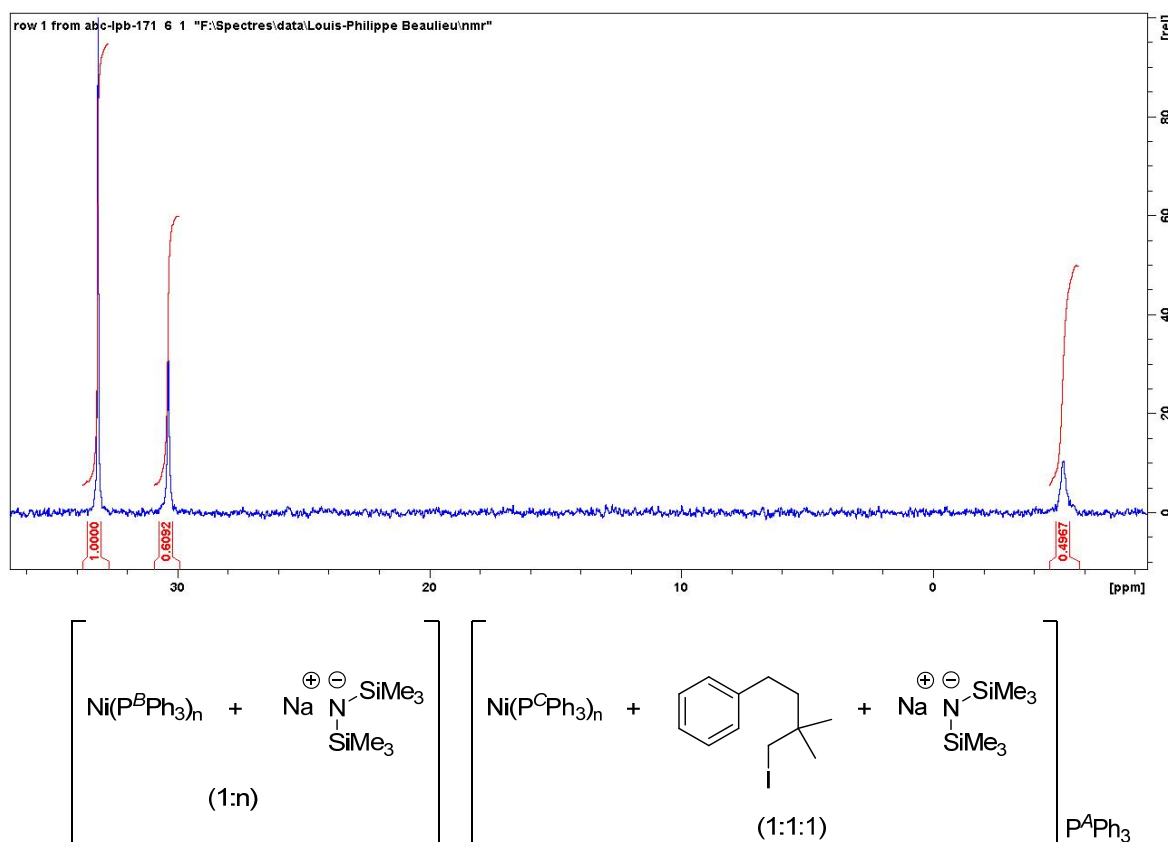
**Figure 21.** Expérience de RMN  $^1\text{H}$  DOSY impliquant une solution de  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$  (55,4 mg, 0,05 mmol), **198a** (28,8 mg, 0.1 mmol) et NaHMDs (27,5 mg, 0,15 mmol) dans 0,75 mL de  $\text{C}_6\text{D}_6$ , effectuée à 25 °C avec un gradient de  $52,1 \text{ Gcm}^{-1}$

| entrée | Proton | déplacement chimique (ppm) | coefficient de diffusion ( $\text{E}-10 \text{ m}^2\text{s}^{-1}$ ) |
|--------|--------|----------------------------|---|
| 1      |        | 7.65-7.54                  | 5.7   |

|    |                |           |      |
|----|----------------|-----------|------|
| 2  |                | 7.42-7.33 | 8.9  |
| 3  |                | 7.20-7.17 | 10.3 |
| 4  |                | 7.17-7.14 | 16.1 |
| 5  |                | 7.11-7.02 | 8.2  |
| 6  |                | 7.02-6.97 | 6.5  |
| 7  | H <sup>J</sup> | 2.82-2.75 | 11.0 |
| 8  | H <sup>N</sup> | 2.67-2.62 | 12.9 |
| 9  | H <sup>F</sup> | 2.48-2.41 | 6.3  |
| 10 | H <sup>M</sup> | 2.40-2.36 | 12.6 |
| 11 | H <sup>I</sup> | 2.32-2.21 | 11.0 |
| 12 | H <sup>E</sup> | 1.61-1.55 | 6.2  |
| 13 | H <sup>H</sup> | 1.48-1.41 | 10.8 |
| 14 | H <sup>L</sup> | 1.39-1.34 | 11.0 |
| 15 | H <sup>D</sup> | 1.19-1.13 | 6.0  |
| 16 | H <sup>K</sup> | 0.87-0.85 | 12.5 |
| 17 | H <sup>G</sup> | 0.84-0.78 | 10.9 |
| 18 | H <sup>C</sup> | 0.65-0.57 | 5.9  |
| 19 | H <sup>B</sup> | 0.33-0.15 | 6.0  |
| 20 | H <sup>A</sup> | 0.14-0.05 | 13.1 |

---

Il est à noter que l'analyse RMN  $^{31}\text{P}$  d'une solution de  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$ , **198a** et NaHMDS dans un rapport stœchiométrique de 1:2:3 dans le benzène hexadeutééré a permis l'observation de la triphénylphosphine libre, indiquant ainsi la dissociation de la triphénylphosphine du complexe de nickel (Figure 22). De plus, l'analyse DOSY  $^{31}\text{P}$  indique la présence de deux espèces de phosphore en plus de la triphénylphosphine libre, soit l'adduit de  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$  et de NaHMDS et l'adduit de  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$ , **198a** et NaHMDS, qui ont des coefficients de diffusion similaires et, conséquemment, des rayons hydrodynamiques voisins. Il est à noter que le signal du complexe de  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$  à 19,97 ppm n'est pas observable, signifiant que l'entièreté des complexes de nickel forment un adduit avec le NaHMDS ou **198a**.



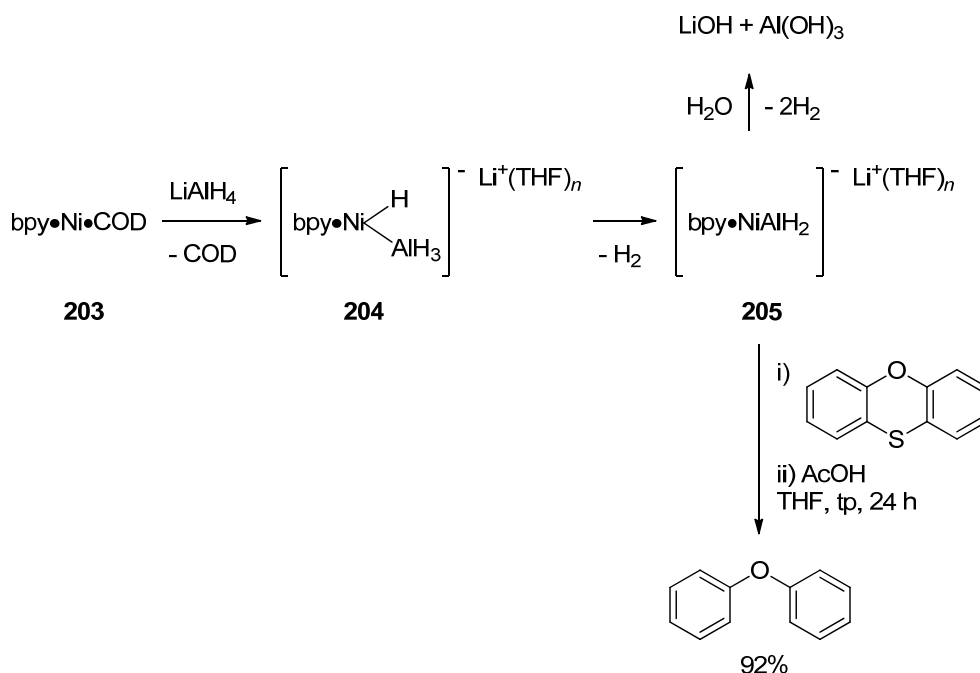
**Figure 22.** Expérience de RMN  $^{31}\text{P}$  DOSY impliquant une solution de  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$  (55,4 mg, 0,05 mmol), **198a** (28,8 mg, 0,1 mmol) et NaHMDS (27,5 mg, 0,15 mmol) dans 0,75 mL de  $\text{C}_6\text{D}_6$ , effectuée à 25 °C avec un gradient de  $49,8 \text{ Gcm}^{-1}$

| entrée | phosphore                    | Déplacement chimique (ppm) | coefficient de diffusion ( $\text{E-}10 \text{ m}^2\text{s}^{-1}$ ) |
|--------|------------------------------|----------------------------|---|
| 1      | $\text{P}^B$ or $\text{P}^C$ | 33.78-32.72                | 6.2   |
| 2      | $\text{P}^B$ or $\text{P}^C$ | 30.93-29.91                | 5.9   |
| 3      | $\text{P}^A$                 | -4.60- -5.80               | 8.6   |

De telles interactions entre un complexe d'un métal  $d^{10}$  à l'état d'oxydation 0 avec un ligand anionique sont bien connues dans le cas du palladium.<sup>184</sup> En effet, il a été

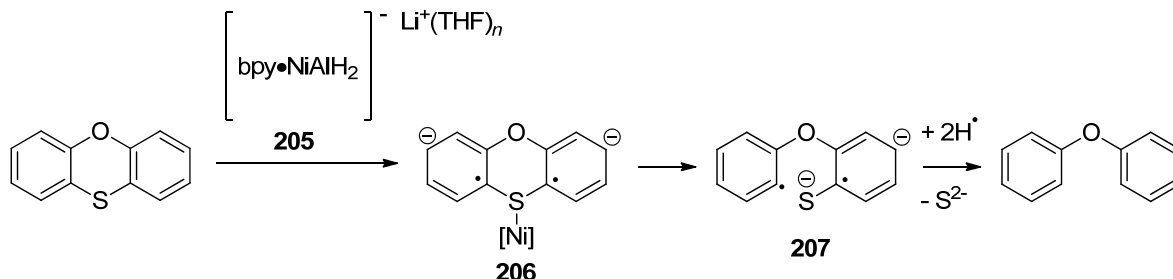
démontré par Amatore et ses collaborateurs que la présence d'anions tels que les ions chlorure ou acétate vient améliorer l'efficacité du cycle catalytique de couplages croisés et de la réaction de Heck en minimisant l'écart énergétique entre le sommet et l'abîme énergétique du cycle catalytique. Ainsi, la coordination d'ions chlorure à un complexe  $\text{Pd}^0(\text{PR}_3)_2$  vient former l'espèce anionique  $\text{Pd}^0(\text{PR}_3)_2\text{Cl}^-$ , qui stabilise l'état de transition de l'addition oxydante.<sup>185</sup> En revanche, il existe très peu d'interactions entre un complexe de nickel(0) et des ligands anioniques recensées dans la littérature.<sup>186</sup> Une étude est particulièrement pertinente puisqu'elle décrit l'association entre le tétrahydroaluminate de lithium et un complexe de nickel(0) avec la 2,2'-bipyridine **203** (Schéma 90).<sup>187</sup> Le complexe **204**, vraisemblablement formé par addition oxydante dans le lien Al-H, subit une perte de dihydrogène pour former le complexe anionique de nickel(0) **205**. La nature de cet adduit a été authentifiée via une réaction d'hydrolyse, qui mène à la libération de deux équivalents molaires de dihydrogène additionnels, ainsi que par analyse spectrométrique de masse, IR et RMN. Le complexe **205** a été utilisé par Eisch et ses collaborateurs en quantité super-stœchiométrique (2,0 équivalents) en tant qu'agent d'hydrodésulfurisation de composés hétérocycliques organosoufrés.

**Schéma 90.** Observation de l'association entre le tétrahydruroaluminate de lithium et un complexe de nickel(0) avec la 2,2'-bipyridine



Lorsque la réaction a été réalisée avec du  $\text{LiAlD}_4$  ou bien parachevée avec  $\text{AcOD}$ , il y eut relativement peu ( $\leq 25\%$ ) d'incorporation de deutérium. Ceci a porté les auteurs à proposer un mécanisme radicalaire qui comporte des intermédiaires de type radical anion **206** et **207**, lors de cette réaction impliquant l'incorporation de radicaux hydrogènes issus du solvant (THF) (Schéma 91). Bien que les complexes **203** et **205** mènent tous deux aux produits de protodésulfurisation dans une certaine mesure, le groupe de Eisch a suggéré que la densité électronique supérieure de l'espèce anionique **205**, menant à un transfert d'un électron plus efficace, expliquerait sa réactivité supérieure dans cette réaction.

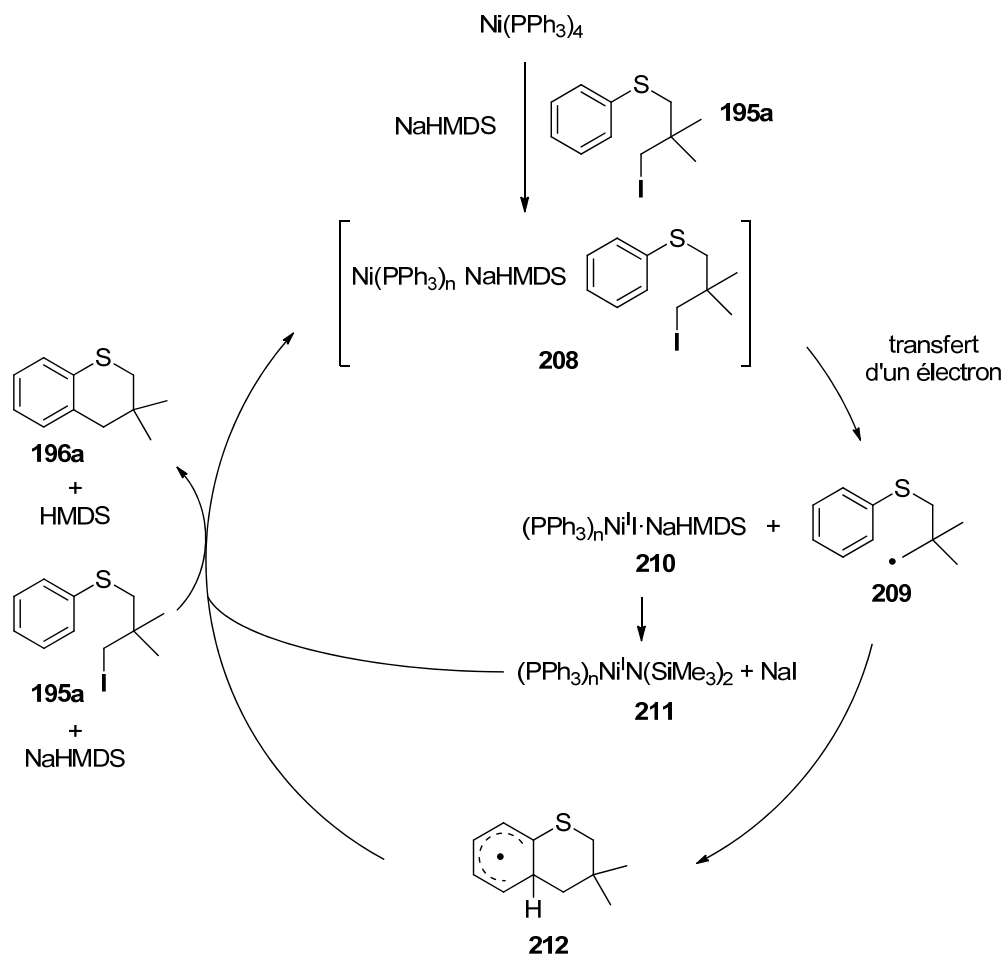
**Schéma 91.** Mécanisme radicalaire de la réaction de protodésulfurisation de composés hétérocycliques organosoufrés à l'aide du complexe anionique de nickel(0) **205**



À la lumière de ces travaux, nous pouvons proposer le cycle catalytique présenté au Schéma 92 pour décrire la cyclisation d'iodures d'alkyle catalysée par un complexe denickel(0). Le  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$ , en présence de NaHMDS et d'une molécule de substrat, forme l'adduit **208**. L'anion bis(triméthylsilyl)amidure vient se coordonner à l'atome de nickel avec la dissociation concomitante d'une(de) molécule(s) de triphénylphosphine. Pour sa part, le contre-ion  $\text{Na}^+$  formerait une interaction non-covalente avec **195a**, conformément à la capacité des halogénures d'alkyle d'agir en tant que bases halogènes en se coordonnant à un acide de Lewis tel que l'iode moléculaire.<sup>188</sup> Le transfert d'un électron du complexe de nickel vers l'orbitale  $\sigma^*_{\text{C-I}}$  génère le radical **209** et le complexe de nickel(I) **210**.<sup>189</sup> Les complexes de nickel(I) comportant des ligands phosphines sont bien représentés dans la littérature et sont relativement stables.<sup>190</sup> Ainsi, la géométrie tétraédrique déformée du complexe  $[\text{NiCl}(\text{PPh}_3)_3]$ <sup>191</sup> a été déterminée par diffraction des rayons X et les complexes  $[\text{NiBr}(\text{PPh}_3)_3]$ <sup>192</sup> et  $[\text{NiI}(\text{PPh}_3)_3]$ <sup>191a-b</sup> présentent quant à eux une géométrie tétraédrique.<sup>193</sup> Les complexes  $[\text{NiX}(\text{PPh}_3)_3]$ , ayant l'aspect de solides jaunes ( $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$ ) à brun orangé ( $\text{X} = \text{I}$ ), se décomposent lentement sous une atmosphère d'air ambiant mais sont stables pour des périodes prolongées sous une atmosphère d'azote.<sup>194</sup> L'espèce **209** effectuerait alors une substitution aromatique homolytique afin de former le radical cyclohexadiényle **212**, qui subirait une réaromatisation pour donner le produit cyclisé et de régénérer le catalyseur de nickel(0).

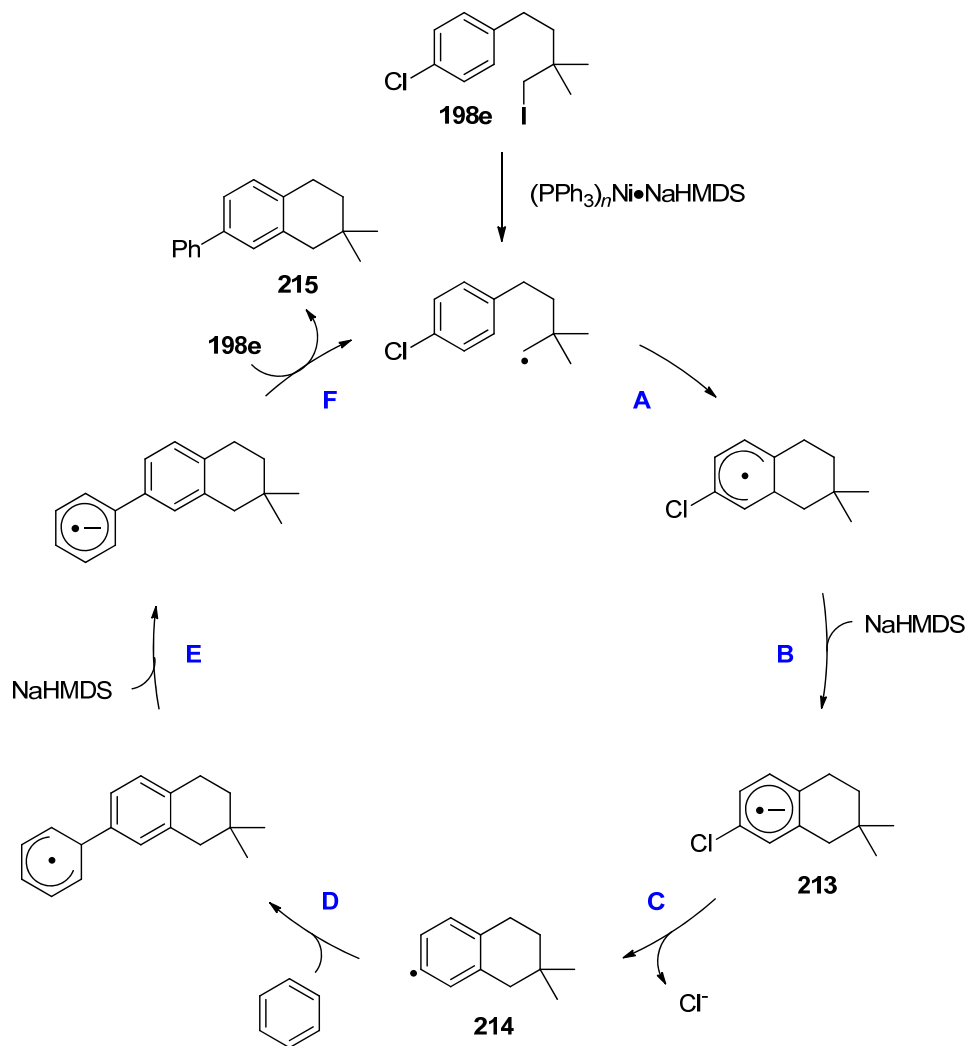


**Schéma 92.** Cycle catalytique proposé pour la cyclisation d'iodures d'alkyle catalysé par un complexe de nickel(0)



Plusieurs mécanismes permettent de décrire le processus de réaromatisation. On pourrait considérer le transfert d'un électron de l'intermédiaire radical cyclohexadiényle **212** vers le complexe de nickel(I) **211** par un processus d'oxydoréduction et la perte subséquente d'un proton de l'intermédiaire cationique correspondant au profit de la base  $\text{NaHMDS}$ . Toutefois, ce scénario n'est pas très plausible puisqu'un carbocation serait formé dans un milieu réactionnel fortement basique. Le mécanisme proposé par Curran et Studer dans leur essai portant sur les substitutions homolytiques aromatiques promues par les bases doit également être considéré (Schéma 93).<sup>175</sup> Toutefois, s'il y avait eu formation

**Schéma 93.** Considération du mécanisme proposé par Curran et Studer reposant sur la formation du radical anion **213**

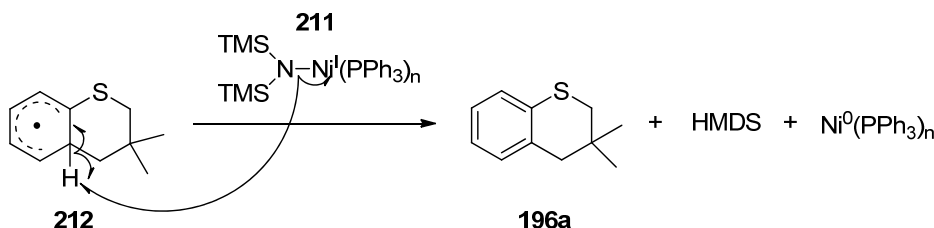


du radical anion **213** lors de la réaction effectuée avec le substrat **198e**, il y aurait eu extrusion de l'ion chlorure et formation du radical **214**, conformément aux travaux de Lei, Kwong et leurs collaborateurs (étape C).<sup>169</sup> Ce dernier aurait subi une substitution homolytique aromatique (étapes D-F) avec une molécule de solvant, soit le benzène, menant à la formation du produit arylé **215**. Cependant, aucun produit **215** n'a été observé et le rendement isolé du produit désiré **199e** (Tableau 13, entrée 7) était équivalent à celui ne comportant pas d'atome de chlore (**199a**, entrée 3). Ceci vient infirmer l'hypothèse selon

laquelle le mécanisme proposé par Curran et Studer s'appliquerait dans la réaction figurant dans cet ouvrage.

Une autre alternative est l'abstraction d'un atome d'hydrogène du radical cyclohexadiényle **212** par l'amidure de nickel(I) **211**. Ceci entraînerait la régénération du nickel(0), la formation de HMDS et la réaromatisation concomitante du cycle (Schéma 94). Toutefois, l'on ne peut exclure la réaromatisation sous l'effet du dioxygène dissout en quantités traces dans le solvant.

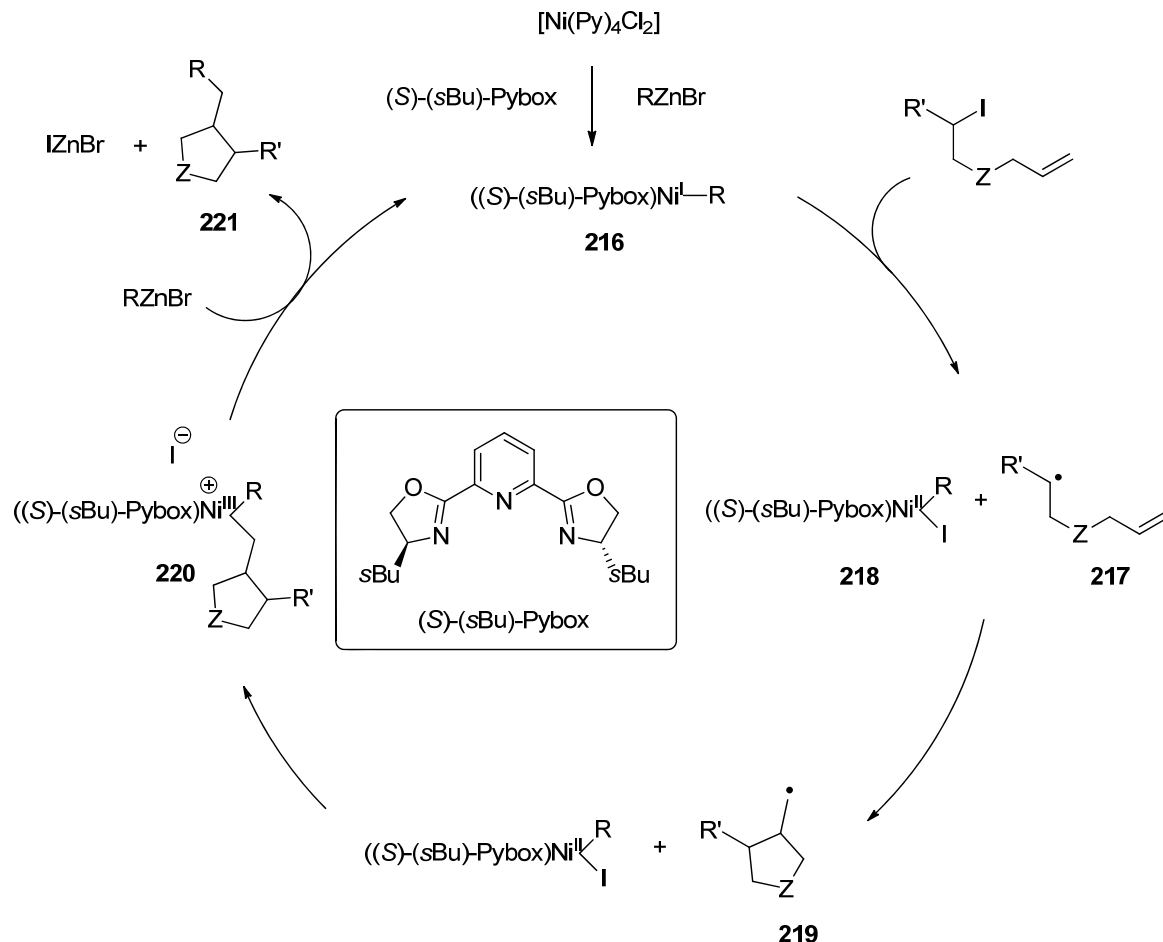
**Schéma 94.** Mécanisme proposé de réaromatisation du radical cyclohexadiényle par l'abstraction d'un atome d'hydrogène



De façon analogue, il a été démontré par résonance paramagnétique électronique par Warren, Cundary et leurs collaborateurs que des amidures de cuivre(II) peuvent effectuer l'abstraction d'atomes d'hydrogène de liens C-H hybridés  $sp^3$ .<sup>195</sup>

Un mécanisme similaire à celui présenté au Schéma 92 pour la génération de radicaux à partir de précurseurs d'iodures d'alkyle par catalyse avec des complexes de nickel a été proposé par Cárdenas et ses collaborateurs (Schéma 95).<sup>196</sup> Le cycle catalytique commence par la formation de l'espèce active de nickel(I) **216** à partir du complexe  $[Ni(Py)_4Cl_2]$ . Ce complexe de nickel est responsable de la génération du radical secondaire **217** par le transfert d'un électron, formant ainsi l'espèce de nickel(II) **218**. Le radical **217** subit ensuite une cyclisation *5-exo-trig* afin de former le radical primaire **219**, qui s'associe au complexe **218** pour former l'intermédiaire de nickel(III) **220**. Ce dernier subit une élimination réductrice pour former le produit désiré **221** en régénérant le complexe **216** à l'aide d'un équivalent de réactif organozincique  $RZnBr$ .

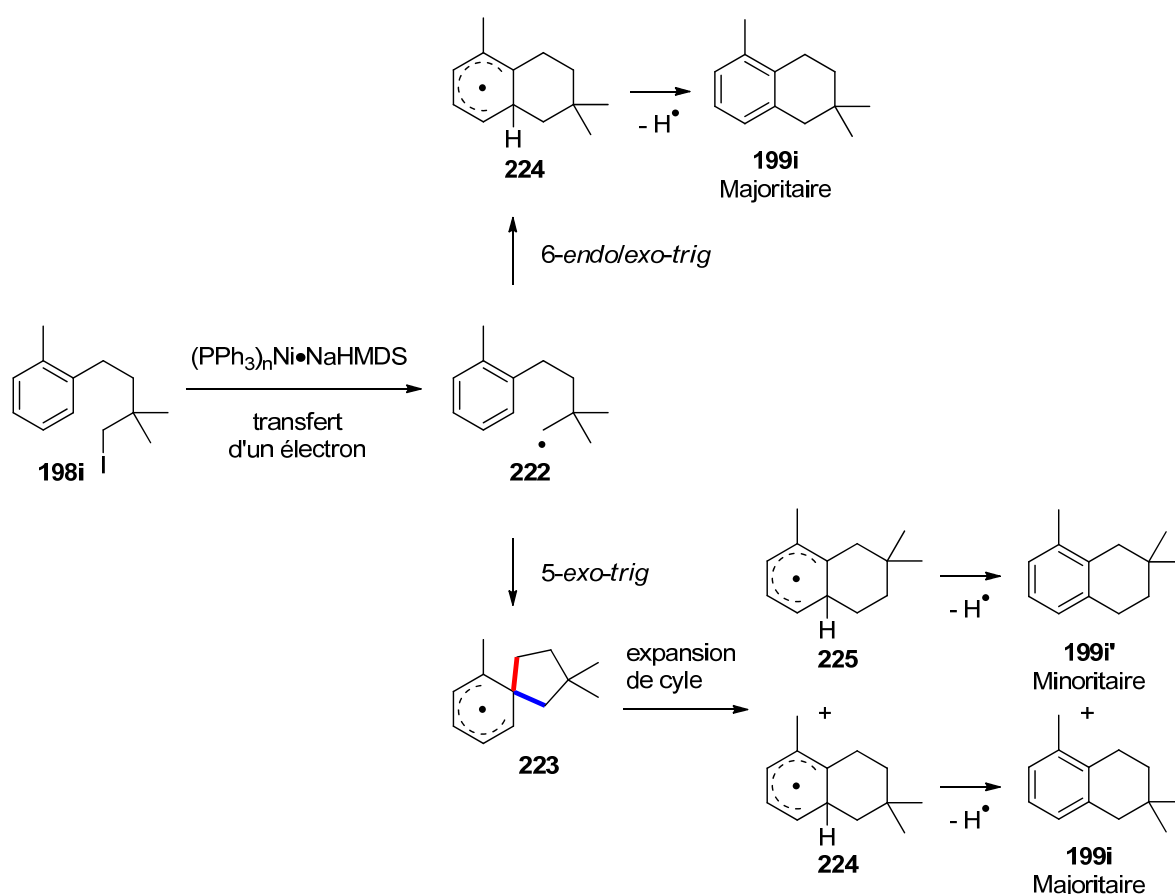
**Schéma 95.** Cycle catalytique pour la réaction en cascade de cyclisation radicalaire suivie du couplage croisé de Negishi



Une voie alternative au mécanisme proposé au Schéma 92 implique la cyclisation 5-*exo-trig* plutôt que 6-*endo/exo-trig*, menant à la formation de l'intermédiaire spirocyclique **223** (Schéma 96). Ce dernier subirait une expansion de cycle pour générer les intermédiaires radicalux cyclohexadiényl **224** et **225**, qui perdraient un radical hydrogène pour former les produits réaromatisés **199i** et **199i'**, respectivement. Deux liens C-C du spirocycle **223** peuvent être clivés homolytiquement lors de l'expansion de cycle. Le clivage du lien surligné en bleu génère un radical portant un centre quaternaire à la position  $\beta$ . Le bris de ce lien serait favorisé en vertu de la plus grande stabilisation du radical néopentyle par rapport aux radicaux *n*-alkyles par effet inductif et par hyperconjugaison.<sup>197</sup>

Ceci mène à la formation de l'intermédiaire **224**, qui génère à son tour le produit **199i** majoritaire suite à la réaromatisation. Alors que la cyclisation 5-*exo-trig* et 6-*endo/exo-trig* ont probablement toutes deux lieu lors de la réaction des substrats tout-carbonés **198a-j**, la cyclisation 5-*exo-trig* doit être favorisée lors de la réaction de **198i**, puisqu'elle résulte en la formation d'un radical tertiaire stabilisé **223**. Ceci viendrait expliquer l'observation de l'isomère **199i'**.

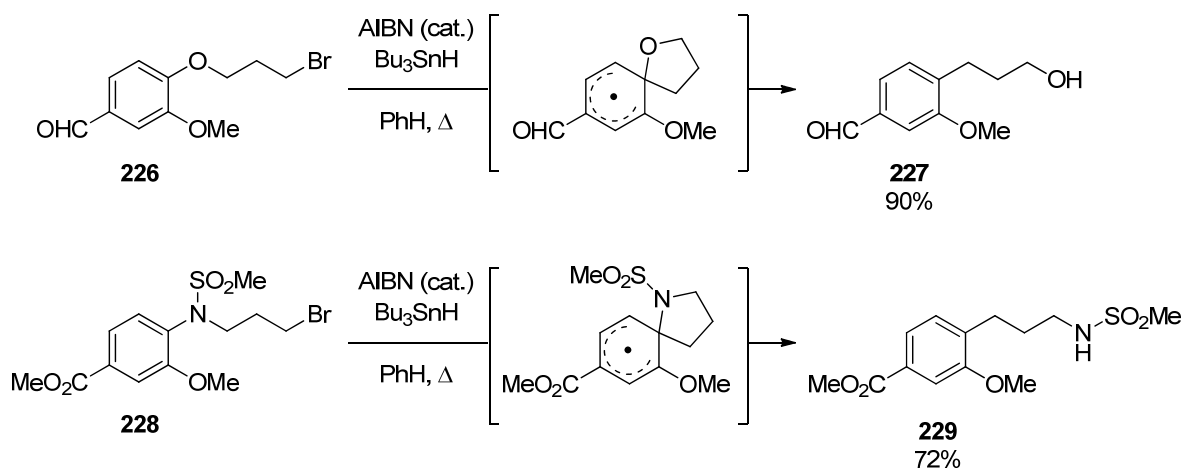
**Schéma 96.** Mécanisme proposé pour la formation de **199i'**



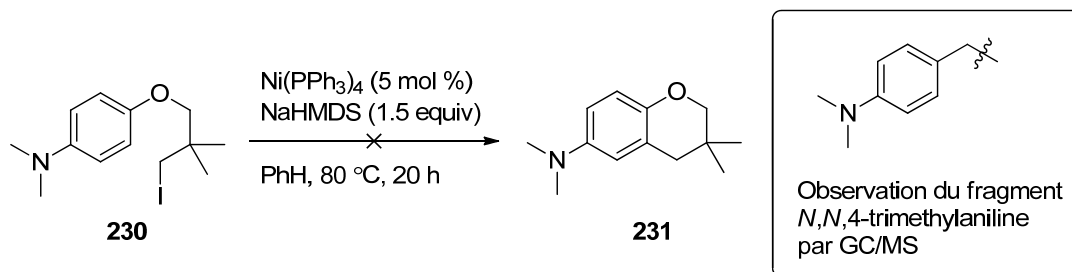
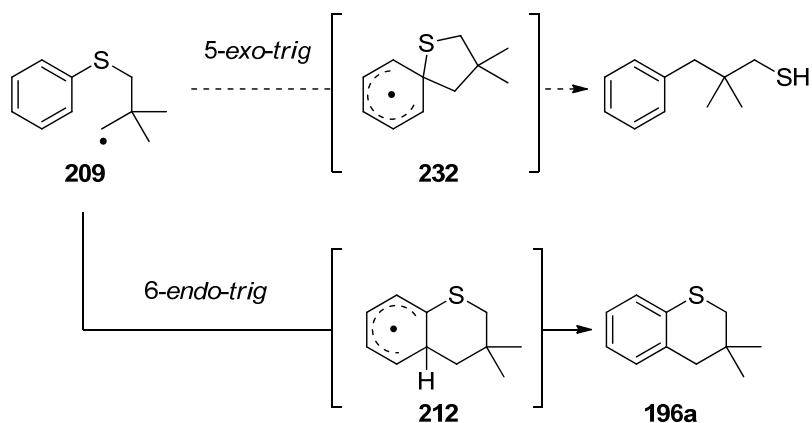
Il y a des antécédents dans la littérature pour ce type de cyclisation formant des spirocycles.<sup>198</sup> En effet, il a été observé que des dérivés 3-phénoxy-1-bromopropane **226** et *N*-aryl-*N*-(3-bromopropyl)sulfonamide **228** ont été convertis via un intermédiaire

spirocyclique en les composés 3-aryl-1-propanol **227** et *N*-(3-arylpropyl)sulfonamide **229**, respectivement (Schéma 97).

**Schéma 97.** Translocation du noyau aromatique de l'oxygène ou de l'azote au carbone par la voie d'intermédiaires radicaux spirocycliques

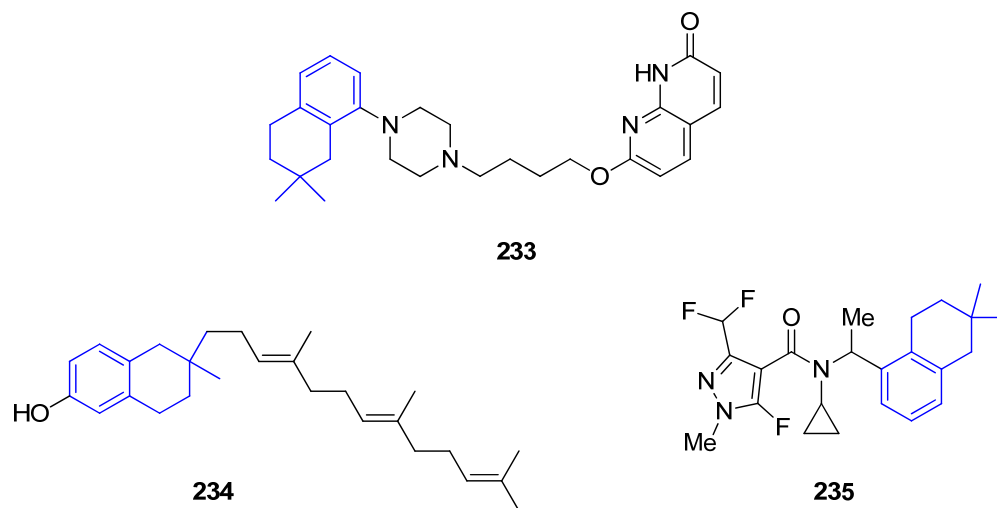


Lorsque la cyclisation du précurseur de type phényléther **230** a été tentée, aucun produit désiré **231** n'a été observé à l'issue de la réaction et la translocation du noyau aromatique de l'oxygène au carbone s'est produite, telle qu'attestée par l'observation de fragments *N,N*,4-triméthylaniline par GC/MS du brut réactionnel (Schéma 98). Il s'ensuit que les composés **195a** et **195b** portant le groupe thiophényle éther devraient nécessairement faire la cyclisation par la voie *6-endo/exo-trig*, puisque la translocation du noyau aromatique du soufre au carbone serait observée lors de la cyclisation selon le mode *5-exo-trig* (Schéma 99). En effet, les radicaux centrés sur le soufre sont en général plus stables que les radicaux centrés sur le carbone ou l'oxygène et on s'attendrait à ce que le clivage homolytique du lien C-S de l'intermédiaire spirocyclique **232** se produise davantage que le clivage C-C.<sup>199</sup> Dans le cas des composés tout-carbonés, il est probable que les deux modes de cyclisation soient responsables pour la génération des produits cyclisés.

**Schéma 98.** Tentative de cyclisation du précurseur de type phényléther **230****Schéma 99.** Considération de la cyclisation *6-endo/exo-trig* vs. *5-exo-trig* du radical issu du précurseur **195a**

## 6.3 Conclusion

En conclusion, une méthodologie efficace pour la synthèse de dérivés tétrahydronaphtalènes et thiochromanes a été rapportée dans le présent chapitre. Les motifs tétrahydronaphtalènes revêtent un certain intérêt biologique, étant présents dans l'antagoniste du récepteur de dopamine D2 **233**<sup>200</sup>, l'inhibiteur de la biosynthèse du cholestérol **234**<sup>201</sup> et le fongicide **235**<sup>202</sup> (Figure 23).



**Figure 23.** Composés possédant une unité tétrahydronaphtalène qui présentent une activité biologique intéressante

D'autre part, l'étude mécanistique de cette réaction en présence du piègeur de radicaux TEMPO suggère fortement que le nickel agit à titre de catalyseur plutôt que simple initiateur d'une chaîne radicalaire. De plus, des expériences de RMN DOSY ont confirmé la complexation de la base NaHMDS au complexe  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_n$  et au substrat **198a**. Cette association de la base viendrait possiblement améliorer le caractère réducteur du complexe de nickel et ainsi faciliter le transfert d'un électron dans l'orbitale  $\sigma^*_{\text{C-I}}$  du substrat **198a**.



# CHAPITRE 7 :

## Conclusion et perspectives

### 7.1 Conclusion

Cet ouvrage relate nos travaux portant sur la monohalogénocyclopropanation stéréosélective d'alcools allyliques, le couplage croisé de Hiyama-Denmark de cyclopropylsilanols et la cyclisation d'iodures d'alkyle sur des noyaux aromatiques par catalyse avec un complexe de nickel par la voie d'une réaction de substitution aromatique homolytique promue par une base. À première vue, ces sujets peuvent sembler décousus, bien qu'ils comportent en réalité certains fils intégrateurs. La première portion s'intéresse à la synthèse stéréosélective de fluoro-, chloro- et iodocyclopropanes. Ces derniers ont l'avantage de pouvoir être fonctionnalisés en une variété d'unités cyclopropanées 1,2,3-trisubstituées énantioenrichies, notamment par l'entremise de couplages croisés de Negishi. Une autre méthode de fonctionnalisation d'unités cyclopropanées a été développée dans le second volet de cet ouvrage, soit l'utilisation de groupements silanols bifonctionnels comme groupements proximaux basiques pour la cyclopropanation de Simmons-Smith d'alcénysilanols et comme groupes fonctionnels participant à la transmétallation au cours d'un couplage croisé de Hiyama-Denmark des cyclopropylsilanols correspondants. Enfin, le dernier sujet visait à développer une méthodologie de fonctionnalisation de liens C-H,<sup>203</sup> soit une réaction apparentée aux couplages croisés mais présentant une meilleure économie d'atomes.

Au cours de ces travaux, une attention particulière a été portée aux études mécanistiques. Tout d'abord, lors des études préliminaires de la chlorocyclopropanation stéréosélective, l'iodocyclopropanation se produisait comme réaction secondaire. L'étude de parachèvement des carbénoïdes de zinc  $\alpha$ -halogénés et la réaction compétitive en présence d'un mélange des trois haloformes  $\text{CHI}_3$ ,  $\text{BrCHI}_2$  et  $\text{ClCHI}_2$  ont confirmé la présence d'un échange des halogènes portés par ces carbénoïdes. Les chlorocyclopropanes ont pu être isolés lorsque la réaction a été réalisée à plus faible température, en vertu de la réactivité plus grande du carbénoïde de zinc  $\alpha$ -chloré par rapport au carbénoïde  $\alpha$ -chloré correspondant. Ce brouillage des halogènes a été exploité lors de la réaction de

fluorocyclopropanation stéréosélective utilisant l'haloforme  $\text{IClF}_2$ , beaucoup plus facilement accessible que l'haloforme  $\text{CHCl}_3$ , et l'iodoéthylzinc.

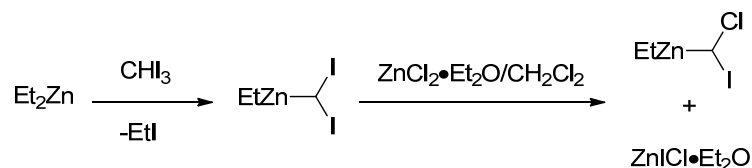
D'autre part, l'emploi du piègeur de radicaux libres TEMPO a permis de détecter l'adduit de TEMPO du radical issu d'un iodure d'alkyle lors de la réaction de cyclisation sur un noyau aromatique en présence de  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$  et de NaHMDS. L'isolation d'une quantité significativement supérieure à la quantité de complexe de nickel dans le milieu réactionnel suggère fortement l'action catalytique de ce dernier. De plus, le fait qu'un atome de chlore soit toléré sur le noyau aromatique exclut la possibilité qu'il y ait formation d'un intermédiaire radical anion, tel qu'avancé par Curran et Studer dans leur mécanisme au cours duquel les métaux de transition agiraient à titre d'initiateur d'une réaction radicalaire en chaîne.

## 7.2 Perspectives

### 7.2.1 Monohalogénocyclopropanations stéréosélectives d'alcools allyliques

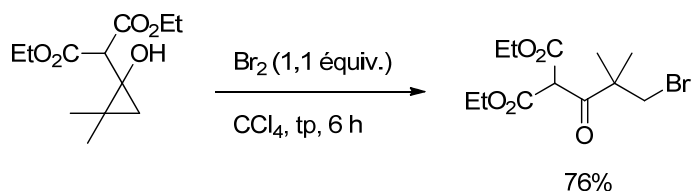
L'incorporation de différents halogènes lors de la monohalogénocyclopropanation stéréosélective d'alcools allyliques est possible simplement en utilisant différents haloformes comme précurseurs des carbénoïdes de zinc  $\alpha$ -halogénés. Ainsi, les iodocyclopropanes, les chlorocyclopropanes et les fluorocyclopropanes ont été synthétisés en utilisant le  $\text{CHI}_3$ , le  $\text{ClCHI}_2$  et le  $\text{CHF}_2\text{I}$ , respectivement. Toutefois, il est nécessaire de préparer les deux derniers haloformes mentionnés ci-dessus. Il serait avantageux de tirer encore une fois profit de cet échange des halogènes portés par les carbénoïdes de zinc pour générer *in situ* les carbénoïdes de zinc  $\alpha$ -halogénés à partir du carbénoïde de zinc  $\text{EtZnCHI}_2$  dérivé de l'iodoforme et de sels d'halogénures anhydres et solubles dans les solvants organiques. Par exemple, l'utilisation d'une solution de diéthyl éthérate de chlorure de zinc(II) dans le dichlorométhane<sup>204</sup> résulterait en la formation de  $\text{EtZnCHCl}_2$  (Schéma 100).

**Schéma 100.** Formation *in situ* du carbénoïde de zinc  $\alpha$ -chloré

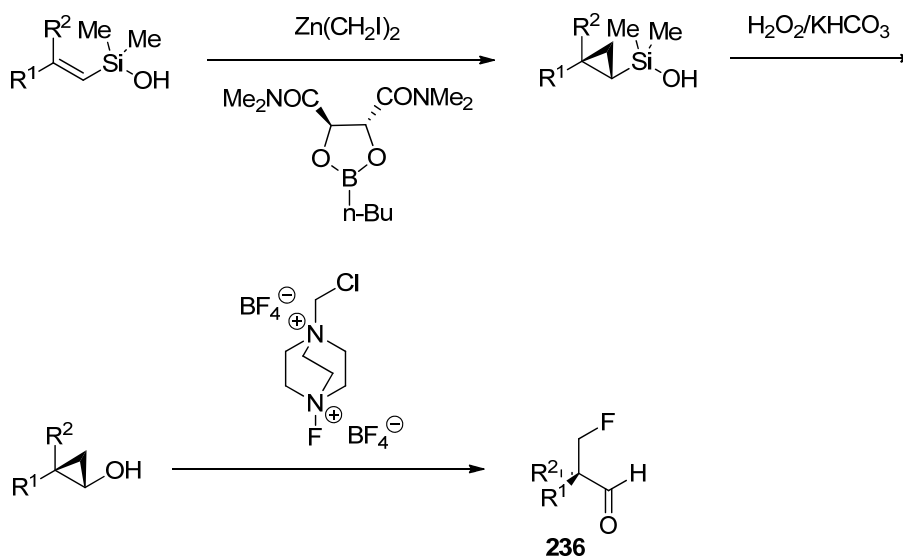


### 7.2.2 Couplages croisés de cyclopropylsilanols

La cyclopropanation d'alcénylsilanols fournit des unités cyclopropylsilanol stables et pouvant être fonctionnalisées ultérieurement. Par exemple, le groupe de Hiyama a effectué l'oxydation de Tamao-Fleming donnant accès aux cyclopropanols correspondants avec rétention de configuration (*vide supra*, Schéma 62).<sup>205</sup> Dans le présent ouvrage, il a été démontré que le (diméthyl((1*S*,2*R*)-2-phénylcyclopropyl)silanol **164** a pu être formé avec un excès énantiomère non-optimisé de 87% lors de la cyclopropanation Simmons-Smith en présence du ligand dioxaborolane (*vide supra*, Schéma 69). Il serait alors intéressant d'optimiser la cyclopropanation stéréosélective, de former les cyclopropanols correspondants et de les employer dans une nouvelle réaction de fonctionnalisation. En effet, bien que les cyclopropanols soient des intermédiaires synthétiques très polyvalents,<sup>206</sup> il demeure que leur potentiel n'a probablement pas encore été complètement exploité. L'halogénéation électrophile des cyclopropanols a été rapportée avec une gamme d'agents halogénants pour introduire un atome de chlore<sup>207</sup>, brome<sup>208</sup> (Schéma 101), ou iode<sup>209</sup>.

**Schéma 101.** Halogénéation électrophile de cyclopropanols

Toutefois, la fluoration électrophile n'a jamais été effectuée sur des cyclopropanols. Cette transformation mènerait à la synthèse d'aldéhydes **236** comportant un groupe monofluorométhyle sur un centre chiral tertiaire ou quaternaire en position  $\alpha$  (Schéma 102). Cette stratégie serait particulièrement utile, puisque la monofluorométhylation d'énolates se produit majoritairement sur l'oxygène plutôt que sur le carbone.<sup>210</sup>

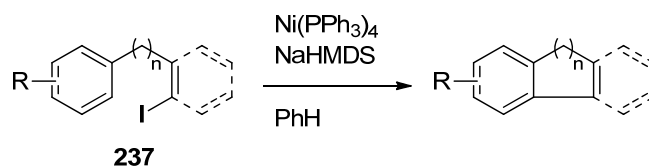
**Schéma 102.** Fluoration électrophile de cyclopropanols énantiométriques

### 7.2.3 Cyclisation d'iodures d'alkyle par substitution aromatique par voie homolytique catalysée par le nickel

Les travaux portant sur la réaction de cyclisation d'iodures d'alkyle exposés au chapitre 6 ont avant tout un intérêt mécanistique. En effet, les résultats obtenus suggèrent fortement que le complexe de  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$  agit bel et bien à titre de catalyseur lors de cette réaction. Cette observation va à l'encontre de la proposition de Curran et Studer, selon laquelle les métaux de transition agiraient plutôt à titre d'initiateur d'une réaction en chaîne radicalaire lors des réactions de SAH promues par des bases.

Afin d'améliorer l'utilité synthétique de cette réaction, il serait opportun d'augmenter l'étendue réactionnelle. Ainsi, la cyclisation d'iodures d'aryle ou d'alcényle sur des noyaux aromatiques pourrait être explorée (Schéma 103). Ceci mènerait à la synthèse de plusieurs produits intéressants, dont les hydrocarbures aromatiques polycycliques, qui présentent des propriétés optiques et électroniques attrayantes.<sup>211</sup>

**Schéma 103.** Cyclisation d'iodures d'aryle et d'alcényle sur des noyaux aromatiques



## CHAPITRE 8 :

### Partie expérimentale

Toutes les réactions en milieu non-aqueux ont été réalisées sous une atmosphère d'argon dans de la verrerie séchée à la flamme et refroidie sous un flux d'argon selon les techniques standards pour la manipulation de composés sensibles à l'air.<sup>212</sup> Les réactifs ont été obtenus de sources commerciales et utilisés tels quels ou purifiés préalablement selon les techniques de purification standards.<sup>213</sup> Les solvants anhydres ont été séchés sur une colonne de type GlassContour system (Irvine CA). Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques de verres recouvertes d'une surface de gel de silice (Silicycle F<sub>254</sub>). La visualisation a été réalisée par UV (254 nm), molybdate d'ammonium et de sulfate cérique aqueux, permanganate de potassium aqueux, *p*-anisaldéhyde dans l'éthanol 95% ou vapeur d'iode. La chromatographie sur colonne de silice a été effectuée selon la procédure de W. C. Still<sup>214</sup> en utilisant la silice de type 230-400 mesh (Silicycle).

La spectrométrie de résonance magnétique nucléaire a été réalisée sur les spectromètres suivants : Bruker AV 300, AMX 300, AV 400, DRX 400 ou ARX 400. Les déplacements chimiques pour les spectres RMN <sup>1</sup>H sont enregistrés en parties par million (ppm) et sont calibrés par rapport au signal du solvant résiduel non deutéré.<sup>215</sup> Les données sont rapportées comme suit : déplacement chimique, multiplicité (s = singulet, s (br) = singulet large, d = doublet, dd = doublet de doublets, dt = doublet de triplets, td = triplet de doublets, ddd = doublet de doublet de doublets, t = triplet, app. t = triplet apparent, q = quadruplet, quin = quintuplet, sex = sextuplet et m = multiplet), constante de couplage en Hz et intégration.

Les chromatographies analytiques en phase fluide supercritique (SFC) ont été effectuées à l'aide d'un SFC Berger muni d'un détecteur UV à diode. Les données sont rapportées comme suit : type de colonne, éluant, vitesse d'écoulement, température de la colonne, contre-pression et temps de rétention (*t<sub>r</sub>*). Les chromatographies en phase gazeuse (GC) ont été effectuées à l'aide d'un appareil Agilent utilisant l'hydrogène comme gaz

porteur et muni d'un détecteur à ionisation de flamme (FID). Les données sont rapportées comme suit : type de colonne, température de la colonne, pression d'hydrogène, temps de rétention ( $t_r$ ).

Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil de marque Buchi et ne sont pas corrigés. Les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un appareil FT-IR Perkin-Elmer Spectrum One par ATR et les bandes d'absorption importantes sont exprimées en  $\text{cm}^{-1}$ . Les pouvoirs rotatoires sont mesurés sur un polarimètre Perkin-Elmer 341 à une longueur d'onde de 589 nm (raie D du sodium). Les mesures ont été effectuées à température ambiante dans une cellule de volume de 1,00 mL et d'un parcours optique de 1,0 dm. Les concentrations sont rapportées en g/100 mL. Les spectres de masse de haute ou basse résolution ont été réalisés en utilisant la technique d'ionisation EI, ES ou APCI.

Les protocoles expérimentaux et la caractérisation des nouveaux produits figurant dans le présent ouvrage sont décrits à l'Annexe 1 en langue anglaise.

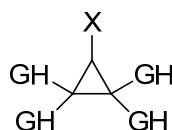
## Bibliographie

---

- <sup>1</sup> Pour des revues des synthèses de produits naturels comportant des unités cyclopropanes, voir: (a) Donaldson, W. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8589. (b) Chen, D. Y. K.; Pouwer, R. H.; Richard, J.-A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**. Advance article.
- <sup>2</sup> Pour des articles portant sur l'activité biologique des composés naturels et synthétiques ayant un groupe cyclopropane, se référer à : (a) Salaun, J. ; Baird, M. S. *Curr. Med. Chem.* **1995**, *2*, 511. (b) Zhang, H.; Tückmantel, W.; Eaton, J. B.; Yuen, P.-w.; Yu, L.-F.; Bajjuri, K. M.; Fedolak, A.; Wang, D.; Ghavami, A.; Caldarone, B.; Paterson, N. E.; Lowe, D. A.; Brunner, D.; Lukas, R. J.; Kozikowski, A. P. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 717.
- <sup>3</sup> (a) Wiberg, K. B. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 229. (b) Galano, A.; Alvarez-Idaboy, J.; Vivier-Bunge, A. *Theor. Chem. Account.* **2007**, *118*, 597.
- <sup>4</sup> Pour des revues de la littérature concernant les transformations chimiques effectuées sur des unités cyclopropanes et leur utilisation en synthèse, se référer à: (a) Wong, H. N. C.; Hon, M. Y.; Tse, C. W.; Yip, Y. C.; Tanko, J.; Hudlicky, T. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165. (b) Reissig, H.-U.; Zimmer, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151. (c) Yu, M.; Pagenkopf, B. L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 321. (d) Carson, C. A.; Kerr, M. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3051.
- <sup>5</sup> Nishii, Y.; Wakimura, K.-i.; Tsuchiya, T.; Nakamura, S.; Tanabe, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, 1243.
- <sup>6</sup> SANOFIS-AVENTIS Brevet: WO2009/80226 A2, 2009
- <sup>7</sup> GENENTECH, INC. Brevet: US2010/317643 A1, 2010
- <sup>8</sup> (a) Atarashi, S.; Imamura, M.; Kimura, Y.; Yoshida, A.; Hayakawa, I. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3444. (b) Kimura, Y.; Atarashi, S.; Kawakami, K.; Sato, K.; Hayakawa, I. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3344.
- <sup>9</sup> Brevet: WO2010/107384 A1, 2010
- <sup>10</sup> Willem, M.; Garratt, A. N.; Novak, B.; Citron, M.; Kaufmann, S.; Rittger, A.; DeStrooper, B.; Saftig, P.; Birchmeier, C.; Haass, C. *Science* **2006**, *314*, 664.
- <sup>11</sup> TARGACEPT, INC. Brevet: WO2009/111550 A1, 2009
- <sup>12</sup> Rollema, H.; Chambers, L. K.; Coe, J. W.; Glowa, J.; Hurst, R. S.; Lebel, L. A.; Lu, Y.; Mansbach, R. S.; Mather, R. J.; Rovetti, C. C.; Sands, S. B.; Schaeffer, E.; Schulz, D. W.; Tingley Iii, F. D.; Williams, K. E. *Neuropharmacology* **2007**, *52*, 985.



- 
- <sup>13</sup> (a) Skepper, C. K.; MacMillan, J. B.; Zhou, G.-X.; Masuno, M. N.; Molinski, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4150. (b) MacMillan, J. B.; Xiong-Zhou, G.; Skepper, C. K.; Molinski, T. F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3699. (c) Dalisay, D. S.; Molinski, T. F. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 679.
- <sup>14</sup> (a) Zampella, A.; D'Auria, M. V.; Minale, L.; Debitus, C.; Roussakis, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11085. (b) Zampella, A.; D'Auria, M. V.; Minale, L.; Debitus, C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3243.
- <sup>15</sup> Dalisay, D. S.; Morinaka, B. I.; Skepper, C. K.; Molinski, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7552.
- <sup>16</sup> (a) Paterson, I.; Davies, R. D. M.; Marquez, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 603. (b) Trost, B. M.; Gunzner, J. L.; Dirat, O.; Rhee, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10396. (c) Trost, B. M.; Dirat, O.; Gunzner, J. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 841. (d) Evans, D. A.; Hu, E.; Burch, J. D.; Jaeschke, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5654. (e) Huang, H.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4383. (f) Hoye, T. R.; Danielson, M. E.; May, A. E.; Zhao, H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7052.
- <sup>17</sup> Carpenter, J.; Northrup, A. B.; Chung, d.; Wiener, J. J. M.; Kim, S.-G.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3568.
- <sup>18</sup> Paterson, I.; Paquet, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2158.
- <sup>19</sup> (a) Charette, A. B.; Juteau, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2651. (b) Charette, A. B.; Juteau, H.; Lebel, H.; Molinaro, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11943.
- <sup>20</sup> (a) Anthes, R.; Benoit, S.; Chen, C.-K.; Corbett, E. A.; Corbett, R. M.; DelMonte, A. J.; Gingras, S.; Livingston, R. C.; Pendri, Y.; Sausker, J.; Soumeillant, M. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 178. (b) Schiess, R.; Gertsch, J. r.; Schweizer, W. B.; Altmann, K.-H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1436. (c) *Science of Synthesis Workbench Edition: Stereoselective Synthesis*; de Vries, J. G. and Molander, G. A., Ed.; Thieme: New York, 2011; volume 1, pp 731-818.
- <sup>21</sup> Gagnon, A. Thèse de doctorat, Université de Montréal, 2000.
- <sup>22</sup> Olivo, H. F.; Velázquez, F.; Trevisan, H. C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4055.
- <sup>23</sup> Selon une recherche structurale sur Rexays en utilisant la structure suivante:



GH : N'importe quel groupe fonctionnel ou un atome d'hydrogène

X : N'importe quel halogène

Seuls les composés manifestant une activité biologique ont été considérés (Limit to compounds with pharmacological activity). Ainsi, seuls 38 composés sur 266 étaient racémiques.

<sup>24</sup> (a) Tamura, O.; Hashimoto, M.; Kobayashi, Y.; Katoh, T.; Nakatani, K.; Kamada, M.; Hayakawa, I.; Akiba, T.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3483. (b) Tamura, O.; Hashimoto, M.; Kobayashi, Y.; Katoh, T.; Nakatani, K.; Kamada, M.; Hayakawa, I.; Akiba, T.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3487.

<sup>25</sup> Slater, J. C. *J. Chem. Phys.* **1964**, 41, 3199.

<sup>26</sup> Nugent, W. A. *Chem. Commun.* **1999**, 1369.

<sup>27</sup> (a) Kim, H. Y.; Lurain, A. E.; García-García, P.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13138. (b) Kim, H. Y.; Salvi, L.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 954.

<sup>28</sup> (a) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 5323. (b) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4256.

<sup>29</sup> (a) Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1307. (b) Pour une discussion de la tension allylique-1,3 régissant des transformations stéréosélectives, se référer à : Hoffmann, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1841.

<sup>30</sup> Shen, X.; Zhang, W.; Zhang, L.; Luo, T.; Wan, X.; Gu, Y.; Hu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 6966.

<sup>31</sup> (a) Walborsky, H. M.; Impastato, F. J.; Young, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3283. (b) Martin, S. F.; Dwyer, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1521.

<sup>32</sup> Pour une discussion des transformations effectuées sur des métallocyclopropanes générés à partir d'iodocyclopropanes par un échange métal-iode, se référer à : Tsuji, T. ; Nishida, S.

---

*The Chemistry of the Cyclopropyl Group*; Rappoport, Z., Ed.; John Wiley & Sons, Chichester, 1987 ; part 1, pp 349-351 et aux références comprises dans cet ouvrage.

<sup>33</sup> (a) Piers, E.; Jean, M.; Marrs, P. S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5075. (b) Piers, E.; Coish, P. D. G. *Synthesis* **2001**, 251. (c) Pour une revue récente de l'utilisation du couplage de Negishi des cyclopropylzinciques, voir : Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3117.

<sup>34</sup> (a) Vu, V. A.; Marek, I.; Polborn, K.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 351. (b) Rauhut, C. B.; Cervino, C.; Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Synlett* **2009**, 67.

<sup>35</sup> (a) Charette, A. B.; Giroux, A. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8718. (c) Charette, A.; De Freitas-Gil, R. P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2809. (d) Hohn, E.; Pietruszka, J. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 863.

<sup>36</sup> de Carné-Carnavalet, B. t.; Archambeau, A.; Meyer, C.; Cossy, J.; Folléas, B. t.; Brayer, J.-L.; Demoute, J.-P. *Org. Lett.* **2011**, 13, 956.

<sup>37</sup> (a) Alnasleh, B. K.; Sherrill, W. M.; Rubina, M.; Banning, J.; Rubin, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6906. (b) Banning, J. E.; Prosser, A. R.; Rubin, M. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1488. (c) Banning, J. E.; Prosser, A. R.; Alnasleh, B. K.; Smarker, J.; Rubina, M.; Rubin, M. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3968. (d) Ryabchuk, P.; Rubina, M.; Xu, J.; Rubin, M. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1752.

<sup>38</sup> Nishimura, J.; Furukawa, J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 1375.

<sup>39</sup> (a) Miyano, S.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, 47, 1500. (b) Miyano, S.; Matsumoto, Y.; Hashimoto, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 364. (c) Miyano, S.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, 48, 3665.

<sup>40</sup> Pour une description des interactions de van der Waals des halogénoalcane, voir: W. H. Brown; C. S. Foote; B. L. Iverson and E. Anslyn. *Organic Chemistry, Enhanced Edition, 5<sup>th</sup> edition*; Brooks Cole, Belmont, CA, USA, 2010, pp.295-296.

<sup>41</sup> Charette, A. B.; Lemay, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 1090.

<sup>42</sup> Goudreau, S. R.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 15633.

<sup>43</sup> Zimmer, L. E.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 15624.

---

<sup>44</sup> Zimmer, L. E. Résultats non publiés.

<sup>45</sup> Lors de ses travaux doctoraux, Alexandre Gagnon avait constaté la formation d'un tel sous-produit lors de ses essais d'iodocyclopropanation avec des conditions similaires. Il avait proposé un mécanisme semblable pour la zinciocyclopropanation d'alcool allyliques, voir Réf. 17. (a) Charette, A. B.; Gagnon, A.; Fournier, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 386. (b) Fournier, J.-F.; Mathieu, S.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13140.

<sup>46</sup> Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; Brammer, L.; Orpen, A. G.; Taylor, R. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1987**, S1.

<sup>47</sup> (a) Juteau, H. Mémoire de maîtrise, Université de Montréal, 1995. (b) Lebel, H. Thèse de Doctorat, Université de Montréal, 1997. (c) Charette, A. B.; Juteau, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2651. (d) Charette, A. B.; Juteau, H.; Lebel, H.; Molinaro, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11943.

<sup>48</sup> (a) Dargel, T. K.; Koch, W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1996**, 877. (b) Zhao, C.; Wang, D.; Phillips, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12903.

<sup>49</sup> Wang, T.; Liang, Y.; Yu, Z.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9343.

<sup>50</sup> (a) Kapeller, D. C.; Hammerschmidt, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2329. (b) Kapeller, D. C.; Hammerschmidt, F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2380.

<sup>51</sup> Satoh, T. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1561.

<sup>52</sup> (a) Lu, Y.; Wang, Y.; Zhu, W. *PCCP* **2010**, *12*, 4543. (b) Matter, H.; Nazaré, M.; Güssregen, S.; Will, D. W.; Schreuder, H.; Bauer, A.; Urmann, M.; Ritter, K.; Wagner, M.; Wehner, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2911.

<sup>53</sup> (a) Jung, M. E.; Blum, R. B. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 3791. (b) Bartlett, P. D.; Friedman, S.; Stiles, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 1771. (c) Spialter, L.; Harris, C. W. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 4263. (d) Krief, A.; Kenda, B.; Barbeaux, P.; Guittet, E. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7177.

<sup>54</sup> (a) Bates, R. B.; Kroposki, L. M.; Potter, D. E. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 560. (b) Duggan, A. J.; Roberts, E. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 595. (c) Clayden, J.; Yasin, S. A. *New J. Chem.* **2002**, *26*, 191.

- 
- <sup>55</sup> J. Clayden. *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*; 1<sup>st</sup> edition; Elsevier Science Ltd., Kidlington, Oxford, 2002, pp. 1-8.
- <sup>56</sup> (a) Gilman, H.; Gaj, B. J. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1165. (b) Jorgenson, M. J. *Preparation of Ketones from the Reaction of Organolithium Reagents with Carboxylic Acids. Organic Reactions. 1<sup>st</sup> edition*; John Wiley & Sons, New York, 2011, pp 1-98.
- <sup>57</sup> Couplages de Negishi employant un catalyseur Pd(*t*Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> et des alkylzinciques: (a) Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1555. (b) Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2719.
- <sup>58</sup> Couplage de Negishi d'alkylzinciques employant un catalyseur de Palladium et (*o*-Tol)<sub>3</sub>P comme ligand : Kruppa, M.; Imperato, G.; König, B. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1360.
- <sup>59</sup> (a) Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176. (b) Hartwig, J. F. *Pure Appl. Chem.*, **1999**, *71*, 1417.
- <sup>60</sup> Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313.
- <sup>61</sup> Kempf, D. J.; Codacovi, L.; Wang, X. C.; Kohlbrenner, W. E.; Wideburg, N. E.; Saldivar, A.; Vasavanonda, S.; Marsh, K. C.; Bryant, P. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 320.
- <sup>62</sup> (a) Martin, S. F.; Dorsey, G. O.; Gane, T.; Hillier, M. C.; Kessler, H.; Baur, M.; Mathä, B.; Erickson, J. W.; Bhat, T. N.; Munshi, S.; Gulnik, S. V.; Topol, I. A. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1581. (b) Reichelt, A.; Martin, S. F. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 433.
- <sup>63</sup> Basha, A.; Lipton, M.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4171.
- <sup>64</sup> Li, D. B.; Ng, S.-C.; Novak, I. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5923.
- <sup>65</sup> Charette, A. B.; Marcoux, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4539.
- <sup>66</sup> Pour des exemples de carbénoïdes gem-dizinciques oligomériques : (a) Matsubara, S.; Oshima, K.; Utimoto, K. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617-618*, 39. (b) Matsubara, S.; Oshima, K. *Proc. Japan Acad., ser. B* **2003**, *79*, 71. (c) Hirai, A.; Nakamura, M.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8665. (d) Hirai, A.; Nakamura, M.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11791. (e) Matsubara, S.; Mizuno, T.; Otake, Y.; Kobata, M.; Utimoto, K.; Takai, K. *Synlett* **1998**, 1369. (f) Matsubara, S.; Otake, Y.; Hashimoto, Y.;

- Utimoto, K. *Chem. Lett.* **1999**, 28, 747. (g) Matsubara, S.; Arioka, D.; Utimoto, K. *Synlett* **1999**, 1253.
- <sup>67</sup> Fournier, J.-F. Thèse de doctorat, Université de Montréal, 2004.
- <sup>68</sup> La tendance générale pour la force du lien halogène est  $\text{Cl} < \text{Br} < \text{I}$ . Parisini, E.; Parisini, E.; Metrangolo, P.; Pilati, T.; Resnati, G.; Terraneo, G. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 2267.
- <sup>69</sup> (a) Blanchard, E. P.; Simmons, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1337. (b) Simmons, H. E.; Blanchard, E. P.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1347.
- <sup>70</sup> Charette, A. B.; Marcoux, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4539.
- <sup>71</sup> Dolbier, W.R.; Battiste, M.A. *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 4, 1071.
- <sup>72</sup> Hine, J.; Butterworth, R.; Langford, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 819.
- <sup>73</sup> Cao, P.; Duan, J.-X.; Chen, Q.-Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 737.
- <sup>74</sup> Nimitz, J.; Lankford, L. "Fluoroiodocarbons as Halon Replacements", *Proceedings of the International CFC and Halon Alternatives Conference*, Washington, DC, Oct. 20-22, 1993.
- <sup>75</sup> (a) Voir Réf. 43 (b) Charette, A. B.; Marcoux, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4539.
- <sup>76</sup> Laurence, C.; Gal, J.-F. *Lewis Basicity and Affinity Scales Data and Measurement*, 1<sup>st</sup> edition; John Wiley & Sons, New York, 2010, p. 143 .
- <sup>77</sup> Tamura, O.; Hashimoto, M.; Kobayashi, Y.; Katoh, T.; Nakatani, K.; Kamada, M.; Hayakawa, I.; Akiba, T.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1994**, 50, 3889.
- <sup>78</sup> (a) Nishimura, J.; Kawabata, N.; Furukawa, J. *Tetrahedron* **1969**, 25, 2647. (b) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron* **1968**, 24, 53.
- <sup>79</sup> (a) Marcoux, J.-F. Thèse de doctorat, Université de Montréal, 1995. (b) Fournier, J.-F. Thèse de doctorat, Université de Montréal, 2004. (c) Charette, A. B.; Marcoux, J.-F. *Synlett* **1995**, 1197. (c) Motherwell, W. B.; Nutley, C. J. *Contemp. Org. Synth.* **1994**, 1, 219. (d) Charette, A. B.; Brochu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11367-11368.
- <sup>80</sup> Charette, A. B.; Juteau, H.; Lebel, H.; Molinaro, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11943.
- <sup>81</sup> P.J. Walsh; M. C. Kozlowski. *Fundamentals of Asymmetric Catalysis*; 1<sup>st</sup> edition; University Science Books, New York, 2009, p. 5.

- 
- <sup>82</sup> (a) Corbet, J.-P.; Mignani, G. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651. (b) Blaser, H.-U.; Indolese, A.; Naud, F.; Nettekoven, U.; Schnyder, A. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1583. (c) Diederich, F. and Stang, P. J. *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, 1998.
- <sup>83</sup> (a) Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374. (b) Corriu, R. J. P.; Masse, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144a. (c) Tamao, K.; Sumitani, K.; Kiso, Y.; Zembayashi, M.; Fujioka, A.; Kodama, S.; Nakajima, I.; Minato, A.; Kumada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *49*, 1958.
- <sup>84</sup> (a) Negishi, E.; Baba, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 596b. (b) Baba, S.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6729. (c) King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683. (d) Negishi, E.; Van Horn, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3168. (e) Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821. (f) King, A. O.; Negishi, E.; Villani, F. J.; Silveira, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 358.
- <sup>85</sup> (a) Azarian, D.; Dua, S. S.; Eaborn, C.; Walton, D. R. M. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *117*, C55. (b) Kosugi, M.; Shimizu, Y.; Migita, T. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *129*, C36.
- <sup>86</sup> (a) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636. (b) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992. (c) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1613.
- <sup>87</sup> (a) Stille, J. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1986**, *25*, 508. (b) Mitchell, T. N. *Synthesis* **1992**, 803. (c) Kosugi, M.; Fugami, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 50.
- <sup>88</sup> (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866. (b) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437.
- <sup>89</sup> Sore, H. F.; Galloway, W. R. J. D.; Spring, D. R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1845.
- <sup>90</sup> (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. (b) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147. (c) Chemler, S. R.; Trauner, D.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544. (d) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633. (e) Miyaura, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 1535.
- <sup>91</sup> Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918.

- 
- <sup>92</sup> (a) Voir, ref. 89. (b) Nakao, Y.; Hiyama, T. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4893. (c) Denmark, S. E.; Liu, J. H. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2978 (d) Denmark, S. E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2915. (e) Denmark, S. E.; Regens, C. S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1486. (f) Denmark, S. E.; Neuville, L.; Christy, M. E. L.; Tymonko, S. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8500. (g) Denmark, S. E.; Baird, J. D. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4954. (h) Handy, C. J.; Manoso, A. S.; McElroy, W. T.; Seganish, W. M.; DeShong, P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12201. (i) Spivey, A. C.; Gripton, C. J. G.; Hannah, J. P. *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 211. (j) Denmark, S. E.; Sweis, R. F. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1531. (k) Denmark, S. E.; Sweis, R. F. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 835. (l) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *Synlett* **1991**, 845.
- <sup>93</sup> Walsh, R. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 246.
- <sup>94</sup> Damrauer, R.; Danahey, S. E. *Organometallics* **1986**, *5*, 1490.
- <sup>95</sup> Denmark, S. E.; Sweis, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4876.
- <sup>96</sup> (a) Pilcher, A. S.; Ammon, H. L.; DeShong, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5166. (b) Handy, C. J.; Lam, Y.-F.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3542.
- <sup>97</sup> (a) Hatanaka, Y.; Matsui, K.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2403. (b) Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1673. (c) Bertus, P.; Halbes, U.; Pale, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4391. (d) Pierrat, P.; Gros, P.; Fort, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 697. (e) Napier, S.; Marcuccio, S. M.; Tye, H.; Whittaker, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6314.
- <sup>98</sup> Halosilanes: (a) Hiyama, T.; Hatanaka, Y. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 268. (b) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2719. (c) Gouda, K. I.; Hagiwara, E.; Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7232. (d) Hatanaka, Y.; Goda, K. I.; Okahara, Y. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8301. (e) Huang, T.; Li, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 403. (f) Strotman, N. A.; Sommer, S.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3556.
- <sup>99</sup> Oxysilanes: (a) Tamao, K.; Kobayashi, K.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6051. (b) Li, L.; Navasero, N. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3091. (c) Mori, A.; Takahisa, E.; Yamamura, Y.; Kato, T.; Mudalige, A. P.; Kajiro, H.; Hirabayashi, K.; Nishihara, Y.; Hiyama, T. *Organometallics* **2004**, *23*, 1755. (d) Seganish, W. M.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **2004**,



- 
- 69, 6790. (e) Mowery, M. E.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1684. (f) Shibata, K.; Miyazawa, K.; Goto, Y. *Chem. Commun.* **1997**, 1309. (g) Lee, H. M.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2053. (h) Mowery, M. E.; DeShong, P. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2137. (i) Zhang, L.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12250. (j) Wolf, C.; Lerebours, R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1147. (k) Murata, M.; Shimazaki, R.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Synthesis* **2001**, 2231. (l) Alacid, E.; Nájera, C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2315. (m) Alacid, E.; Nájera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 945. (n) Alacid, E.; Nájera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2085. (o) Shi, S.; Zhang, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5927. (p) Lee, J. Y.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5616. (q) Dai, X.; Strotman, N. A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3302.
- <sup>100</sup> (a) Sahoo, A. K.; Oda, T.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1715. (b) Nakao, Y.; Oda, T.; Sahoo, K. A.; Hiyama, T. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 570.
- <sup>101</sup> Denmark, S. E.; Choi, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5821.
- <sup>102</sup> (a) Denmark, S. E.; Wehrli, D.; Choi, J. Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2491. (b) Denmark, S. E.; Sweis, R. F.; Wehrli, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4865.
- <sup>103</sup> (a) Itami, K.; Nokami, T.; Yoshida, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5600. (b) Itami, K.; Nokami, T.; Ishimura, Y.; Mitsudo, K.; Kamei, T.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11577. (c) Itami, K.; Mitsudo, K.; Nokami, T.; Kamei, T.; Koike, T.; Yoshida, J. I. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 105. (d) Itami, K.; Ohashi, Y.; Yoshida, J. I. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2778.
- <sup>104</sup> (a) Denmark, S. E.; Tymonko, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8004. (b) Vitale, M.; Prestat, G.; Lopes, D.; Madec, D.; Kammerer, C.; Poli, G.; Girnita, L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5795. (c) Hosoi, K.; Nozaki, K.; Hiyama, T. *Chem. Lett.* **2002**, 138. (d) Vitale, M.; Prestat, G.; Lopes, D.; Madec, D.; Poli, G. *Synlett* **2006**, 2231. (e) Hosoi, K.; Nozaki, K.; Hiyama, T. *Proc. Jpn. Acad. B, Phys. Biol. Sci.* **2002**, *78*, 154.
- <sup>105</sup> Voir réf. 104a. (a) Trost, B. M.; Machacek, M. R.; Ball, Z. T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1895. (b) Denmark, S. E.; Liu, J. H.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3737. (c) Nishihara, Y.;

- 
- Saito, D.; Tanemura, K.; Noyori, S.; Takagi, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3546. (d) Morrill, C.; Mani, N. S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1505.
- <sup>106</sup> (a) Anderson, J. C.; Munday, R. H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8971. (b) Anderson, J. C.; Anguille, S.; Bailey, R. *Chem. Commun.* **2002**, 2018. (c) Alvisi, D.; Blart, E.; Bonini, B. F.; Mazzanti, G.; Ricci, A.; Zani, P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7139.
- <sup>107</sup> Denmark, S. E.; Sweis, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6439.
- <sup>108</sup> Farina, V.; Krishnan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585.
- <sup>109</sup> Casado, A. L.; Espinet, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8978.
- <sup>110</sup> Voir réf. 92e, k. et j. (a) Denmark, S. E.; Baird, J. D. *Chem. –Eur. J.* **2006**, *12*, 4954. (b) Mowery, M. E.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3266. (c) Yoshida, J.; Tamao, K.; Yamamoto, H.; Kakui, T.; Uchida, T.; Kumada, M. *Organometallics* **1982**, *1*, 542.
- <sup>111</sup> Denmark, S. E.; Ober, M. H. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1703.
- <sup>112</sup> Denmark, S. E.; Smith, R. C.; Chang, W. T. T.; Muhuhi, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3104.
- <sup>113</sup> Denmark, S. E.; Smith, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1243.
- <sup>114</sup> Denmark, S. E.; Smith, R. C.; Chang, W.-T. T. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4391.
- <sup>115</sup> Denmark, S. E.; Werner, N. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16382.
- <sup>116</sup> Denmark, S. E.; Werner, N. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3612.
- <sup>117</sup> (a) Tang, S.; Takeda, M.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 307. (b) Chen, J.; Tanaka, M.; Sahoo, A. K.; Takeda, M.; Yada, A.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, *83*, 554. (c) Nakao, Y.; Takeda, M.; Matsumoto, T.; Hiyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 4447. (d) Nakao, Y.; Imanaka, H.; Chen, J.; Yada, A.; Hiyama, T. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 585. (e) Nakao, Y.; Imanaka, H.; Sahoo, A. K.; Yada, A.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6952.
- <sup>118</sup> Bergbreiter, D. E.; Rainville, D. P. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *121*, 19.
- <sup>119</sup> Gielen, M. *Acc. Chem. Res.* **1973**, *6*, 198.

- 
- <sup>120</sup> (a) Smith, A. B.; Hoyer, A. T.; Martinez-Solorio, D.; Kim, W.-S.; Tong, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4533. (b) Son, E.-C.; Tsuji, H.; Saeki, T.; Tamao, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79*, 492.
- <sup>121</sup> (a) Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3117. (b) Doucet, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2013. (c) Molander, G. A.; Gormisky, P. E. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7481. (d) Gagnon, A.; St-Onge, M.; Little, K.; Duplessis, M.; Barabé, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *129*, 44. (e) Gagnon, A.; Duplessis, M.; Alsabeh, P.; Barabé, F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3604. (f) Coleridge, B. M.; Bello, C. S.; Leitner, A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4475. (g) Pattenden, G.; Stoker, D. A. *Synlett* **2009**, 1800. (h) Voir Réf. 43.
- <sup>122</sup> (a) Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977. (b) Charette, A. B.; Beauchemin, A. *Org. React. (N.Y.)* **2001**, *58*, 1. (c) Simmons, H. E.; Cairns, T. L.; Vladuchick, S. A.; Hoiness, C. M. *Org. React.* **1973**, *20*, 1.
- <sup>123</sup> (a) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 3353. (b) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 53.
- <sup>124</sup> Denmark, S. E.; Edwards, J. P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6974.
- <sup>125</sup> (a) Long, J.; Yuan, Y.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13632. (b) Long, J.; Du, H.; Li, K.; Shi, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2737. (c) Du, H.; Long, J.; Shi, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2827.
- <sup>126</sup> (a) Charette, A. B.; Francoeur, S.; Martel, J.; Wilb, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4539. (b) Lacasse, M.-C.; Poulard, C.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12440.
- <sup>127</sup> Rappoport, Z. and Marek, I. *The Chemistry of Organozinc Compounds: R-Zn*, John Wiley & Sons, New York, 2006, p.256.
- <sup>128</sup> (a) Imai, T.; Mineta, H.; Nishida, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4986. (b) Pietruszka, J.; Widenmeyer, M. *Synlett* **1997**, 977.
- <sup>129</sup> Hildebrand, J. P.; Marsden, S. P. *Synlett* **1996**, 893.
- <sup>130</sup> Zhou, S.-M.; Deng, M.-Z.; Xia, L.-J.; Tang, M.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2845.
- <sup>131</sup> Fang, G.-H.; Yan, Z.-J.; Deng, M.-Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 357.

- 
- <sup>132</sup> (a) Hirabayashi, K.; Mori, A.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 461. (b) Hirabayashi, K.; Takahisa, E.; Nishihara, Y.; Mori, A.; Hiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, 71, 2409.
- <sup>133</sup> Denmark, S. E.; Wehrli, D. *Org. Lett.* **2000**, 2, 565.
- <sup>134</sup> Denmark, S. E. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2915.
- <sup>135</sup> Denmark, S. E.; Neuville, L.; Christy, M. E. L.; Tymonko, S. A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8500.
- <sup>136</sup> Carré, F.; Corriu, R. J. P.; Kpoton, A.; Poirier, M.; Royo, G.; Young, J. C.; Belin, C. *J. Organomet. Chem.* **1994**, 470, 43.
- <sup>137</sup> Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7793.
- <sup>138</sup> Kojima, S.; Fukuzaki, T.; Yamakawa, A.; Murai, Y. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3917.
- <sup>139</sup> (a) Pietraszuk, C.; Marciniak, B.; Fischer, H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7121. (b) Pietraszuk, C.; Fischer, H.; Rogalski, S.; Marciniak, B. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5912.
- <sup>140</sup> Gagnon, A.; Duplessis, M.; Fader, L. *Org. Prep. Proced. Int.* **2010**, 42, 1.
- <sup>141</sup> Yamamura, Y.; Toriyama, F.; Kondo, T.; Mori, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 13.
- <sup>142</sup> (a) Charette, A. B.; Molinaro, C.; Brochu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12168. (b) Charette, A. B.; Brochu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11367. (c) Takahashi, H.; Yoshioka, M.; Ohno, M.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2575. (d) Denmark, S. E.; Christenson, B. L.; Coe, D. M.; O'Connor, S. P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2215. (e) Denmark, S. E.; Christenson, B. L.; O'Connor, S. P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2219.
- <sup>143</sup> Pour des revues récentes de la littérature portant sur l'activation de liens C-H, voir : (a) Wencel-Delord, J.; Dröge, T.; Liu, F.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4740. (b) Hirano, K.; Miura, M. *Synlett* **2011**, 294. (c) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1147. (d) Messaoudi, S.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2010, 6495.

- 
- <sup>144</sup> Voir Réf. 143a,b et c. (a) Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chemical Reviews* **2007**, *107*, 174. (b) Ackermann, L.; Vicente, R.; Kapdi, A. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792. (c) Mousseau, J. J.; Vallée, F.; Lorion, M. M.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14412.
- <sup>145</sup> Voir Réf. 143. (a) Besselièvre, F.; Piguel, S.; Mahuteau-Betzer, F.; Grierson, D. S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4029. (b) Mousseau, J. J.; Bull, J. A.; Charette, A. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1115. (c) Mousseau, J. J.; Bull, J. A.; Ladd, C. L.; Fortier, A.; Sustac Roman, D.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8243.
- <sup>146</sup> Voir Réf. 143. (a) Tobisu, M.; Ano, Y.; Chatani, N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3250. (b) Dudnik, A. S.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 2096. (c) Kawano, T.; Matsuyama, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1764. (d) Ano, Y.; Tobisu, M.; Chatani, N. *Org. Lett.* **2011**, *14*, 354.
- <sup>147</sup> Voir Réf. 143. (a) Ackermann, L. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4866. (b) Ackermann, L.; Punji, B.; Song, W. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3325. (c) Sahnoun, S.; Messaoudi, S.; Brion, J. D.; Alami, M. *ChemCatChem* **2011**, *3*, 893. (d) Chen, Q.; Ilies, L.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 428. (e) Ackermann, L.; Hofmann, N.; Vicente, R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1875. (f) Zhao, Y.; Chen, G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4850. (g) Ren, P.; Salihu, I.; Scopelliti, R.; Hu, X. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1748.
- <sup>148</sup> Frisch, A. C.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 674.
- <sup>149</sup> Hennessy, E. J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12084.
- <sup>150</sup> Hwang, S. J.; Kim, H. J.; Chang, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4588.
- <sup>151</sup> (a) Friedel, C.; Crafts, J. M. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1877**, *84*, 1392. (b) Friedel, C.; Crafts, J. M. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1877**, *84*, 1450.
- <sup>152</sup> Carey, J. S.; Laffan, D.; Thomson, C.; Williams, M. T. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2337.
- <sup>153</sup> Pour des revues récentes de la littérature portant sur l'alkylation de Friedel-Crafts, voir : (a) Bandini, M.; Melloni, A.; Umani-Ronchi, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 550. (b) Bandini, M.; Tragni, M. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1501.

- 
- <sup>154</sup> (a) Mayr, H.; Kempf, B.; Ofial, A. R. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *36*, 66. (b) Mayr, H.; Patz, M. *Ang. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 938.
- <sup>155</sup> Minisci, F.; Vismara, E.; Fontana, F. *Heterocycles* **1989**, *28*, 489.
- <sup>156</sup> Kino, T.; Nagase, Y.; Ohtsuka, Y.; Yamamoto, K.; Uraguchi, D.; Tokuhisa, K.; Yamakawa, T. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 98.
- <sup>157</sup> Pour les conditions de trifluorométhylation radicalaire d'arènes et d'hétéroarènes récemment développées par les groupes de Baran et Macmillan, voir : (a) Ji, Y.; Brueckl, T.; Baxter, R. D.; Fujiwara, Y.; Seiple, I. B.; Su, S.; Blackmond, D. G.; Baran, P. S. *P. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2011**, *108*, 14411. (b) Nagib, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2011**, *480*, 224.
- <sup>158</sup> Duncton, M. A. *J. MedChemComm* **2011**, *2*, 1135.
- <sup>159</sup> Pour des revues de la littérature portant sur les réactions SAH, voir : (a) Bowman, W. R.; Storey, J. M. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1803. (b) Rowlands, G. J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8603. (c) Rowlands, G. J. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1593.
- <sup>160</sup> *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*; William M. Horspool, CRC Press, 2004, p.6-2.
- <sup>161</sup> Pour des exemples de réactions problématiques impliquant la photolyse directe de composés halogénés, voir : (a) Bhalerao, V. K.; Nanjundiah, B. S.; Sonawane, H. R.; Nair, P. M. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 1487. (b) Subbarao, K. V.; Damodaran, N. P.; Dev, S. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2543. (c) Kropp, P. J.; Adkins, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2709.
- <sup>162</sup> Tucker, J. W.; Narayanam, J. M. R.; Krabbe, S. W.; Stephenson, C. R. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 368.
- <sup>163</sup> Pour une revue sur les réactions par catalyse photorédox utilisant la lumière visible, voir : Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102.
- <sup>164</sup> Furst, L.; Matsuura, B. S.; Narayanam, J. M. R.; Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3104.

- 
- <sup>165</sup> Minisci, F.; Giordano, C.; Vismara, E.; Levi, S.; Tortelli, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7146.
- <sup>166</sup> Fontana, F.; Minisci, F.; Vismara, E. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6373.
- <sup>167</sup> Eberson, L.; Schäfer, H. *Top. Curr. Chem.*, **1971**, *21*, 73.
- <sup>168</sup> Burkey, T. J.; Castelhana, A. L.; Griller, D.; Lossing, F. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4701.
- <sup>169</sup> Liu, W.; Cao, H.; Zhang, H.; Zhang, H.; Chung, K. H.; He, C.; Wang, H.; Kwong, F. Y.; Lei, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16737.
- <sup>170</sup> Il a été démontré qu'il y a formation de radicaux anions à partir de diamines vicinales et de bases fortes : Wotiz, J. H.; Kleopfer, R. D.; Barelski, P. M.; Hinckley, C. C.; Koster, D. F. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1758. Ce processus serait à l'origine de l'initiation de la réaction radicalaire en chaîne présentée au Schéma 83.
- <sup>171</sup> Il a été démontré par les groupes de Bunnett et Rossi que des intermédiaires radical anions présentant un atome d'halogène fragmentent en le radical aryl et l'ion halogénure correspondants : (a) Bunnett, J. F.; Creary, X. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3611. (b) Rossi, R. A. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 164.
- <sup>172</sup> (a) Yanagisawa, S.; Ueda, K.; Taniguchi, T.; Itami, K. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 4673. (b) Liu, W.; Cao, H.; Zhang, J.; Zhang, H.; Chung, K. H.; He, C.; Wang, H.; Kwong, F. Y.; Lei, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 16737. (c) Sun, C.-L.; Li, H.; Yu, D.-G.; Yu, M.; Zhou, X.; Lu, X.-Y.; Huang, K.; Zheng, S.-F.; Li, B.-J.; Shi, Z.-J. *Nat. Chem.*, **2010**, *2*, 1044. (d) Shirakawa, E.; Itoh, K.-I.; Higashino, T.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 15537. (e) Sustac Roman, D.; Takahashi, Y. Charette, A. B. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 3242. (f) Sun, C.-L.; Gu, Y.-F.; Huang, W.-P.; Shi, Z.-J. *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 9813. (g) Yanagisawa, S.; Itami, K. *ChemCatChem*, **2011**, *3*, 827.
- <sup>173</sup> (a) Shirakawa, E.; Zhang, X.; Hayashi, T. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 4671. (b) Sun, C.-L.; Gu, Y.-F.; Wang, B.; Shi, Z.-J. *Chem. – Eur. J.*, **2011**, *17*, 10844. (c) Rueping, M.; Leiendecker, M.; Das, A.; Poisson, T.; Bui, L. *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 10629.

- 
- <sup>174</sup> Vallée, F.; Mousseau, J. J.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1514.
- <sup>175</sup> Studer, A.; Curran, D. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5018.
- <sup>176</sup> Beckwith, A. L. J.; Bowry, V. W.; Bowman, W. R.; Mann, E.; Parr, J.; Storey, J. M. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 95.
- <sup>177</sup> Le transfert d'atomes d'hydrogène à des composés azo afin de former des hydrazines est documenté dans la littérature, voir : Engel, P. S.; Wu, W. X. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1830.
- <sup>178</sup> (a) Hendry, D. G.; Schuetzle, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7123. (b) Maillard, B.; Ingold, K. U.; Scaiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5095.
- <sup>179</sup> Ratajczak, A.; Anet, F. A. L.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2072.
- <sup>180</sup> Se référer à la partie expérimentale pour la synthèse des substrats.
- <sup>181</sup> Anslyn, E.V. and Dougherty, D.A. *Modern Physical Organic Chemistry*, University Science Books, 2006.
- <sup>182</sup> (a) Fahey, D. R.; Mahan, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2501. (b) Tsou, T. T.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6319.
- <sup>183</sup> (a) Morris, K. F.; Johnson, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3139. (b) Cohen, Y.; Avram, L.; Frish, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 520. (c) Li, D.; Keresztes, I.; Hopson, R.; Williard, P. G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *42*, 270. (d) Li, D.; Kagan, G.; Hopson, R.; Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5627.
- <sup>184</sup> (a) Xue, L.; Lin, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1692. (b) Goosen, L. J.; Koley, D.; Hermann, H.; Thiel, W. *Chem. Commun.* **2004**, 2141. (c) Amatore, C.; Azzabi, M.; Jutand, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8375. (d) Amatore, C.; Jutand, A.; Suarez, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9531. (e) Amatore, C.; Jutand, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 254. (f) Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314.
- <sup>185</sup> Kozuch, S.; Amatore, C.; Jutand, A.; Shaik, S. *Organometallics* **2005**, *24*, 2319.
- <sup>186</sup> Hou, H.; Rheingold, A. L.; Kubiak, C. P. *Organometallics* **2004**, *24*, 231.
- <sup>187</sup> Eisch, J. J.; Hallenbeck, L. E.; Han, K. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7763.



- 
- <sup>188</sup> (a) Laurence, C.; Gal, J.-F. *Lewis Basicity and Affinity Scales Data and Measurement*, 1<sup>st</sup> edition; John Wiley & Sons, New York, 2010, p. 280. (b) Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A. *Modern Physical Organic Chemistry*, 1<sup>st</sup> edition; University Science Books, Sausalito, California, 2006, p. 290.
- <sup>189</sup> Pour des références portant sur le transfert d'un electron vers des halogénures d'alkyle, voir: (a) Andrieux, C. P.; Gallardo, I.; Savaent, J. M.; Su, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 638. (b) Isse, A. A.; Gennaro, A.; Lin, C. Y.; Hodgson, J. L.; Coote, M. L.; Guliashvili, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6254.
- <sup>190</sup> (a) Greenwood, N. N.; Earnshaw, A. *Nickel, Palladium and Platinum in Chemistry of the Elements*, 2<sup>nd</sup> edition; Butterworth Heinemann, Oxford, UK, 1998, p. 1166. (b) Meyer, F.; Kozlowski, H. *Comprehensive Coordination Chemistry II*; Pergamon, Oxford, UK, 2003, pp 482–493.
- <sup>191</sup> (a) Green, M. L. H.; Smith, M. J. *J. Chem. Soc. A.* **1971**, 639. (b) Kanai, H.; Kushi, K.; Sakanoue, K.; Kishimoto, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 2711. (c) Dayrit, F. M.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4466.
- <sup>192</sup> Voir réf. 191a et b. Cundy, C. S.; Nöth, H. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *30*, 135.
- <sup>193</sup> Données cristallographiques pour [NiCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] : (a) Cassidy, J. M.; Whitmire, K. H. *Acta Crystallogr.* **1991**, *C47*, 2094. [NiBr(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] : (b) Mealli, C.; Dapporto, P.; Sriyungwat, V.; Albright, T. A. *Acta Crystallogr.* **1983**, *C39*, 995. [NiI(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] : (c) Eckert, N. A.; Riordan, C. G.; Yap, G. P. A. *Acta Crystallogr.* **2006**, *E62*, m1766.
- <sup>194</sup> Porri, L.; Gallazzi, M. C.; Vitulli, G. *Chem. Commun.* **1967**, 228.
- <sup>195</sup> Wiese, S.; Badieli, Y. M.; Gephart, R. T.; Mossin, S.; Varonka, M. S.; Melzer, M. M.; Meyer, K.; Cundari, T. R.; Warren, T. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 8850.
- <sup>196</sup> Phapale, V. B.; Buñuel, E.; García-Iglesias, M.; Cárdenas, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8790.
- <sup>197</sup> Schultz, J. C.; Houle, F. A.; Beauchamp, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3917.
- <sup>198</sup> (a) Eun, L.; Chulbom, L.; Jin, S. T.; Ho, S. W.; Kap, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2343. (b) Lee, E.; Whang, H. S.; Chung, C. K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 913.

- 
- <sup>199</sup> Hioe, J.; Zipse, H. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3609.
- <sup>200</sup> Brevet: US2005/43309A1, 2005.
- <sup>201</sup> Pearce, B. C.; Parker, R. A.; Deason, M. E.; Dischino, D. D.; Gillespie, E.; Qureshi, A. A.; Wright, J. J. K.; Volk, K. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 526.
- <sup>202</sup> Brevet: EP2251331A1, 2010.
- <sup>203</sup> Godula, K.; Sames, D. *Science* **2006**, *312*, 67.
- <sup>204</sup> Mayr, H.; Hagen-Bartl, G. *Zinc Chloride Etherate in Dichloromethane*; In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd: 2001.
- <sup>205</sup> (a) Hirabayashi, K.; Mori, A.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 461. (b) Hirabayashi, K.; Takahisa, E.; Nishihara, Y.; Mori, A.; Hiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 2409.
- <sup>206</sup> (a) Gibson, D. H.; DePuy, C. H. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 605. (b) Kulinkovich, O. G. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2597.
- <sup>207</sup> (a) DePuy, C. H.; Arney, W. C.; Gibson, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1830. (b) Karl, C. L.; Maas, E. J.; Reusch, W. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2834.
- <sup>208</sup> (a) DePuy, C. H.; Arney, W. C.; Gibson, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1830. (b) Sakai, T.; Katayama, T.; Takeda, A. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2924. (c) Rickerby, J.; Vallet, M.; Bernardinelli, G.; Viton, F.; Kündig, E. P. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3354. (c)
- <sup>209</sup> (a) Jiao, J.; Nguyen, L. X.; Patterson, D. R.; Flowers, R. A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1323. (b) Kananovich, D. G.; Kulinkovich, O. G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1536.
- <sup>210</sup> Nomura, Y.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1885.
- <sup>211</sup> (a) Anthony, J. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 452. (b) Murphy, A. R.; Fréchet, J. M. J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1066. (c) Anthony, J. E. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 5028.
- <sup>212</sup> Shriver, D. F.; Drezzdon, M. A. *The manipulation of air-sensitive compounds*; 2<sup>nd</sup> Edition ed.; Wiley: New York, 1986.
- <sup>213</sup> Amarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4<sup>e</sup> éd.; Butterworth-Heinemann: Oxford, 1996.
- <sup>214</sup> Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

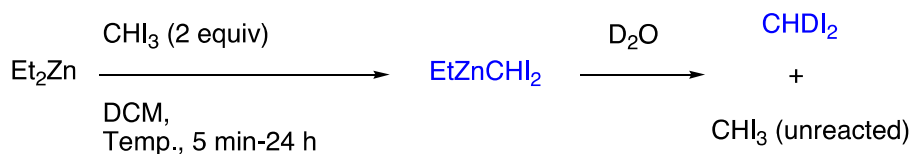
---

<sup>215</sup> Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512.

## **Annexe 1 : Experimental Section**

## Experimental Part: Chapter 2

**Table S1.** Relative stoichiometry of iodoform versus monodeuterated diiodomethane



| Entry | Reaction time | [CHI <sub>3</sub> ]/[CHDI <sub>2</sub> ] |
|-------|---------------|--|
| 1     | 5 min         | 1.18                                     |
| 2     | 1 h           | 1.07                                     |
| 3     | 5 h           | 1.22                                     |
| 4     | 16 h          | 1.42                                     |
| 5     | 24 h          | 1.70                                     |

### General Procedure

To a stirred suspension of iodoform (576 mg, 1.46 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.3 mL) was added diethylzinc (75  $\mu$ L, 0.73 mmol) at room temperature (reaction flask immersed into an ambient temperature water bath). The yellow suspension was stirred at room temperature for 10 min, after which the reaction mixture was quenched with D<sub>2</sub>O (2.0 mL), followed by the addition of 10% aqueous HCl (1.0 mL) and mesitylene (0.10 mL, 0.73 mmol). The organic layer was filtered through a pad of MgSO<sub>4</sub> and the filtrate was analyzed by GC-MS using the following method:

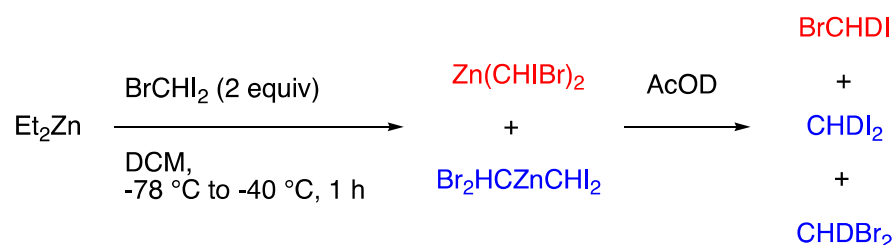
Column: HP 5MS 5% Phenyl Methyl Siloxane, 0.25 mm  $\times$  30 m  $\times$  0.25  $\mu$ m.

Pressure: 3.25 psi.

Flow rate: 1.5 mL/min H<sub>2</sub>.

Method: Isothermal 35 °C for 2 min; Gradient 7 °C/min up to 80 °C; Gradient 10 °C/min up to 250 °C; Isothermal 250 °C for 5 min; Gradient 10 °C/min down to 35 °C.

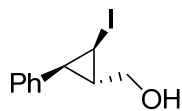
$t_r$  (CHDI<sub>2</sub>) 3.13 min (ion 269),  $t_r$  (Mesitylene) 4.30 min (ion 120),  $t_r$  (CHI<sub>3</sub>) 9.56 min (ion 394).



**For 1:1 and 1:2 stoichiometric ratios of Et<sub>2</sub>Zn vs BrCHI<sub>2</sub>:**

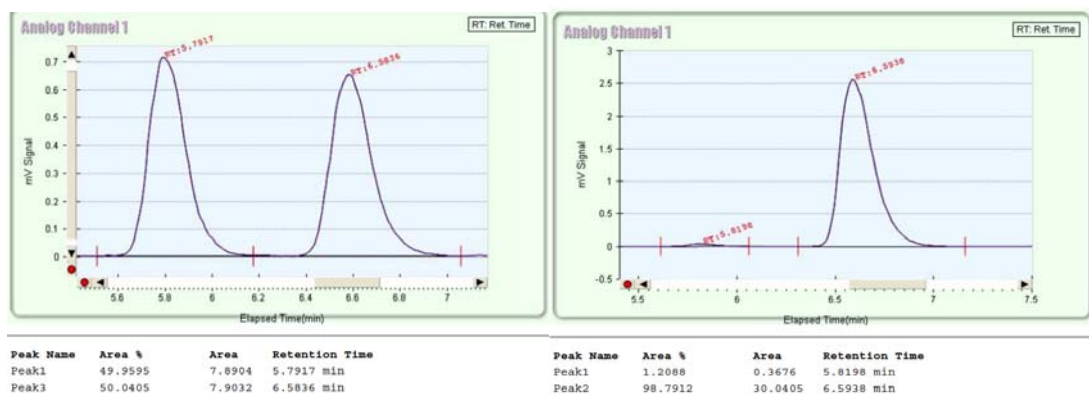
To a stirred solution of BrCHI<sub>2</sub> (76 mg, 0.25 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.90 mL) was added neat diethylzinc (13 µL, 0.13 mmol) at −78 °C. The reaction was stirred at this temperature for 10 min and was then transferred to a −40 °C cryogenic bath. The reaction was stirred at −40 °C for 1 h and was subsequently quenched by adding AcOD (100 µL). The reaction was warmed to room temperature, stirred at this temperature for 5 min, then 10% aqueous HCl (2.0 mL) was added. The organic layer was filtered through a pad of MgSO<sub>4</sub> and the filtrate was analyzed by GC-MS using the method mentioned above. The presence of BrCHDI, CHDI<sub>2</sub> and CHDBr<sub>2</sub> was thus confirmed by GC/MS analysis.

$t_r$  (CHDBr<sub>2</sub>) 1.06 min (ion 173),  $t_r$  (BrCHDI) 1.61 min (ion 221),  $t_r$  (CHDI<sub>2</sub>) 2.89 min (ion 269).

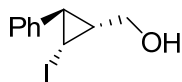
**General Procedure A****((1S,2R,3S)-2-iodo-3-phenylcyclopropyl)methanol (91a):**

To a stirred suspension of iodoform (1.73 g, 4.4 mmol) in anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7.0 mL) was added diethylzinc (0.23 mL, 2.2 mmol) at room temperature (reaction flask immersed into an ambient temperature water bath). The yellow suspension was stirred at room temperature for 10 min, after which a solution of cinnamyl alcohol (134 mg, 1.0 mmol) and dioxaborolane *ent*-**11** (297 mg, 1.1 mmol) in anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.0 mL) was added at room temperature. The reaction flask was removed from the water bath and wrapped in aluminum foil so as to exclude light. The yellow suspension was allowed to stir at room temperature for 15 h. The reaction was quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL). The mixture was transferred into a separatory funnel and the reaction flask was rinsed with  $\text{Et}_2\text{O}$  (30 mL). The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 5 mL). The combined organic layers were transferred into an Erlenmeyer flask, and a solution containing 17 mL of 2 N aqueous  $\text{NaOH}$  and 3 mL of 30% aqueous  $\text{H}_2\text{O}_2$  was added in one portion. The resulting biphasic solution was vigorously stirred for 5 min, after which the two layers were separated. The aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 5 mL) and the combined organic layers were washed with 10% aqueous  $\text{HCl}$  (20 mL). The aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 5 mL) and the combined organic layers were successively washed with saturated aqueous  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (20 mL), saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL) and brine (20 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (3:1 DCM/Hexanes – 15:4:1 DCM/Hexanes/ $\text{Et}_2\text{O}$ ), affording the title compound (180 mg, 66%) as a red oil. The

diastereomeric ratio (9:1) was determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude product. Enantiomeric excess (98% ee) was determined by chiral SFC analysis (Chiralpak AD-H 25 cm, 10% MeOH, 3 mL/min, 29.8 °C, 150 psi,  $t_r$  (minor) 5.8 min,  $t_r$  (major) 6.6 min).  $R_f$ : 0.27 (15:4:1 DCM/Hexanes/Et<sub>2</sub>O).  $[\alpha]_D^{20} = +33$  (c 1.04, CHCl<sub>3</sub>).  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.40–7.29 (m, 3H, Ph), 7.25–7.19 (m, 2H, Ph), 3.76 (ddd,  $J = 17.6, 11.5, 6.0$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.92 (dd,  $J = 8.2, 4.7$  Hz, 1H, CHI<sub>cycloprop</sub>), 2.3 (s, 1H, OH), 2.03 (app. t,  $J = 6.6$  Hz, 1H, CHPh<sub>cycloprop</sub>), 1.96–1.88 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>OH<sub>cycloprop</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  138.3, 128.8, 127.9, 126.9, 64.4, 30.1, 25.9, -2.5. IR (film) 3343, 3030, 2873, 1602, 1497, 1202, 1029, 905, 727, 696, 648, 608 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI, Pos) calcd for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>Ag<sub>1</sub>I<sub>1</sub>O<sub>1</sub> [M+Ag]<sup>+</sup>: 380.8900 m/z, found 380.8901 m/z.

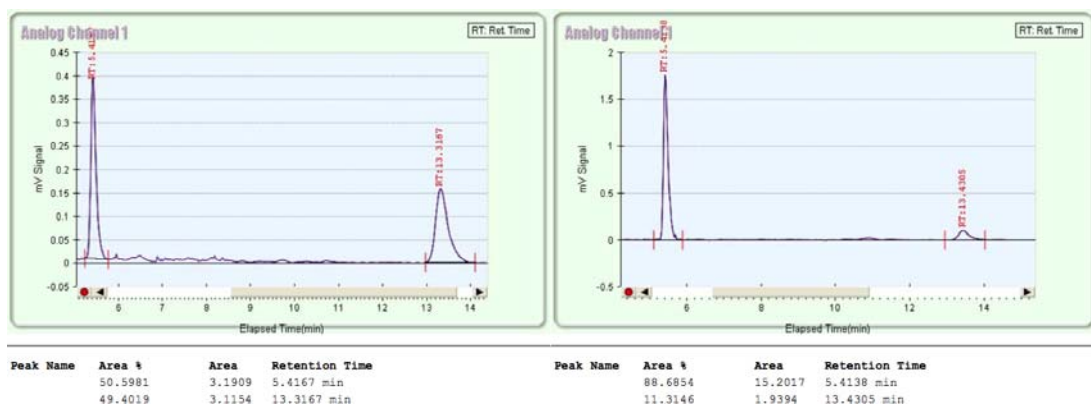




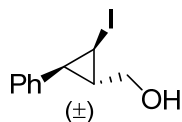


**[(1*R*,2*R*,3*R*)-2-iodo-3-phenylcyclopropyl]methanol (97)**

Enantiomeric excess (77% ee) was determined by chiral SFC analysis (Chiralpak AD-H 25 cm, 20% MeOH, 3 mL/min, 34.8 °C, 150 psi,  $t_r$  (minor) 13.4 min,  $t_r$  (major) 5.4 min). **R<sub>f</sub>**: 0.31 (1:1 Hexanes/Et<sub>2</sub>O).  $[\alpha]_D^{20} = -104$  ( $c$  0.82, acetone). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.31–7.19 (m, 3H, Ph), 7.06–7.03 (m, 2H, Ph), 4.02 (quin,  $J = 5.8$  Hz, 1H, *CHHOH*), 3.68 (td,  $J = 10.1, 2.9$  Hz, 1H, *CHHOH*), 2.84 (dd,  $J = 7.6, 4.6$  Hz, 1H, *CHI<sub>cycloprop</sub>*), 2.33 (app. t,  $J = 4.5$  Hz, 1H, *CHPh<sub>cycloprop</sub>*), 2.13 (dd,  $J = 6.0, 4.6$  Hz, 1H, *CHCH<sub>2</sub>OH<sub>cycloprop</sub>*), 1.39–1.32 (m, 1H, *OH*). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  139.4, 128.6, 126.6, 125.8, 67.2, 31.6, 27.5, –2.9. **IR**(film): 3343, 3029, 2973, 2925, 2869, 1602, 1498, 1454, 1238, 1203, 1110, 1031, 74, 695 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>I<sub>1</sub>Li<sub>1</sub>O<sub>1</sub> [M+Li]<sup>+</sup>: 281.0009 m/z, found 281.0015 m/z.

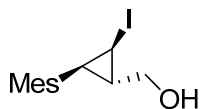


### General Procedure for the Synthesis of Racemic Iodocyclopropanes



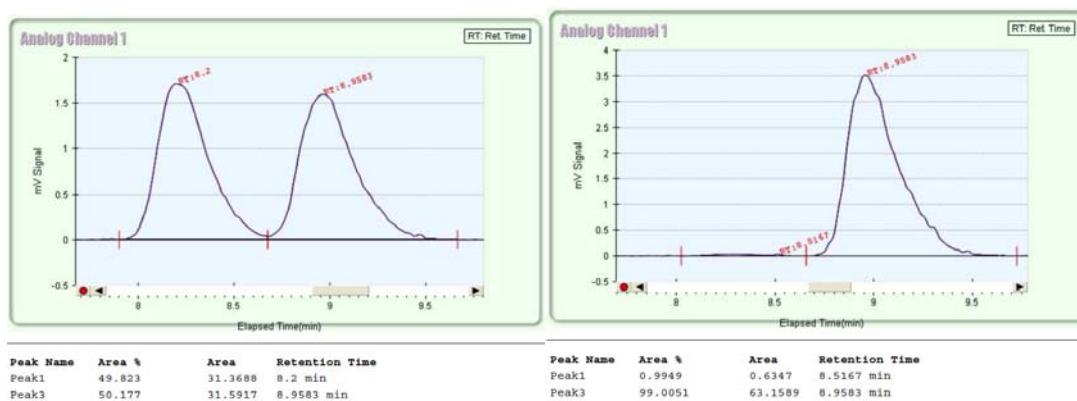
#### **((±)-(1*S*,2*R*,3*S*)-2-iodo-3-phenylcyclopropyl)methanol (± 91a):**

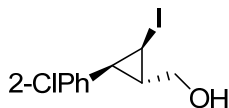
To a stirred suspension of iodoform (866 mg, 2.2 mmol) in anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.5 mL) was added diethylzinc (0.11 mL, 1.1 mmol) at room temperature (reaction flask immersed into an ambient temperature water bath). The yellow suspension was stirred at room temperature for 10 min, after which a solution of cinnamyl alcohol (67 mg, 0.5 mmol) in anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL) was added at room temperature. The reaction flask was removed from the water bath and wrapped in aluminum foil so as to exclude light. The yellow suspension was allowed to stir at room temperature for 15 h. The reaction was quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL). The mixture was transferred into a separatory funnel and the reaction flask was rinsed with  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL). The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (3:1 DCM/Hexanes – 15:4:1 DCM/Hexanes/ $\text{Et}_2\text{O}$ ), affording the title compound (21.3 mg, 16%) as a red oil. The diastereomeric ratio (5:1) was determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude product.

**General Procedure B****((1*S*,2*R*,3*S*)-2-iodo-3-mesitylcyclopropyl)methanol (91b):**

To a stirred suspension of iodoform (1.73 g, 4.4 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.5 mL) was added diethylzinc (0.23 mL, 2.2 mmol) at room temperature (reaction flask immersed into an ambient temperature water bath). The yellow suspension was stirred at room temperature for 10 min, after which a solution of (*E*)-3-mesitylprop-2-en-1-ol (176 mg, 1.0 mmol) and dioxaborolane *ent*-**11** (297 mg, 1.1 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL) was added at room temperature. The reaction flask was removed from the water bath and wrapped in aluminum foil so as to exclude light. The yellow suspension was allowed to stir at room temperature for 24 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (10 mL). The mixture was transferred into a separatory funnel and the reaction flask was rinsed with Et<sub>2</sub>O (30 mL). The two layers were separated and the aqueous layer was with Et<sub>2</sub>O (3 x 5 mL). The combined organic layers were transferred into an Erlenmeyer flask, and a solution containing 17 mL of 2 N aqueous NaOH and 3 mL of 30% aqueous H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> was added in one portion. The resulting biphasic solution was vigorously stirred for 5 min, after which the two layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 5 mL) and the the combined organic layers were washed with 10% aqueous HCl (20 mL). The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 5 mL) and the combined organic layers were successively washed with saturated aqueous Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (20 mL), saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) and brine (20 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (3:1 DCM/Hexanes – 15:4:1 DCM/Hexanes/Et<sub>2</sub>O), affording the title compound (232 mg, 73%) as an off-white

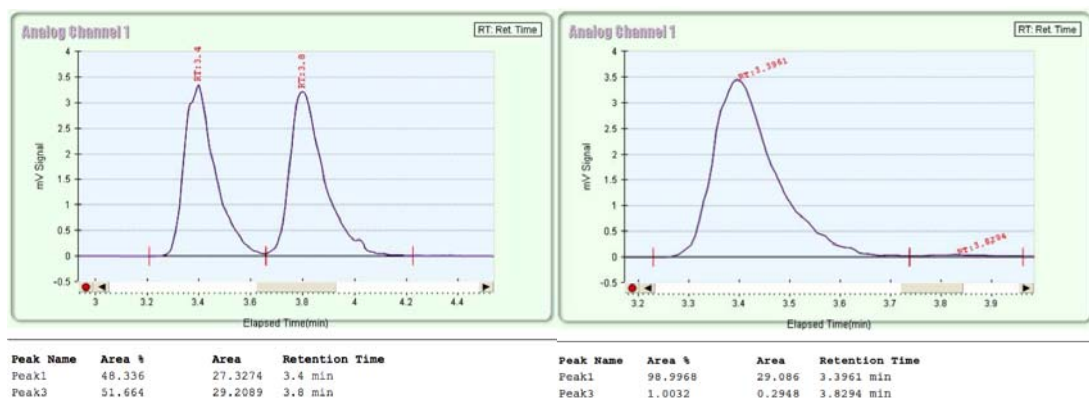
foam. The diastereomeric ratio (18:1) was determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude product. Enantiomeric excess (98% ee) was determined by chiral SFC analysis (Chiralcel OJ-H 25 cm, 4% MeOH, 3 mL/min, 34.9 °C, 149 psi,  $t_r$  (minor) 8.5 min,  $t_r$  (major) 9.0 min). **R<sub>f</sub>**: 0.39 (15:4:1 DCM/Hexanes/Et<sub>2</sub>O). **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +129 (c 1.03, CHCl<sub>3</sub>). **mp**: 92-94°C.  **$^1\text{H}$  NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  6.93 (s (br), 2H, Mes), 4.04 (dd,  $J$  = 11.7, 5.5 Hz, 1H, *CHHOH*), 3.73 (dd,  $J$  = 11.7, 6.6 Hz, 1H, *CHHOH*), 2.96 (dd,  $J$  = 7.7, 4.4 Hz, 1H, *CH*<sub>cycloprop</sub>), 2.64 (s (br), 1H, *OH*), 2.38 (s, 6H, 2x*CH*<sub>3</sub>), 2.33 (s, 3H, *CH*<sub>3</sub>), 2.03–1.95 (m, 1H, *CH*<sub>cycloprop</sub>), 1.75 (app. t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, *CH*<sub>cycloprop</sub>).  **$^{13}\text{C}$  NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  137.9, 136.2, 132.5, 129.2, 64.7, 34.2, 23.0, 21.0, 20.9, -3.0. **IR** (film) 3368, 2919, 2868, 1611, 1449, 1219, 1198, 1028, 905, 852, 726, 648 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>I<sub>1</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>1</sub> [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>: 339.0216 m/z, found 339.0207 m/z.

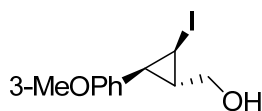




**((1*S*,2*S*,3*R*)-2-(2-chlorophenyl)-3-iodocyclopropyl)methanol (91c):**

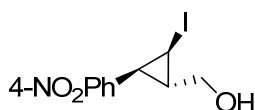
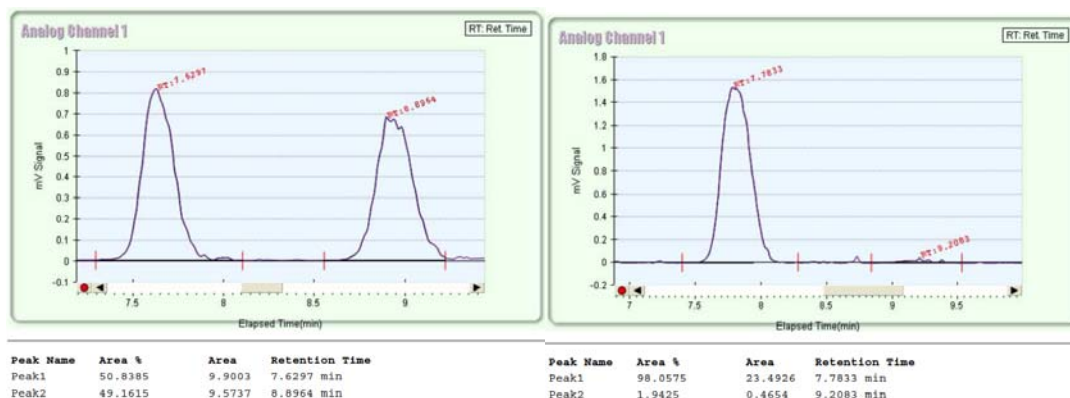
The product was prepared by General Procedure A using 169 mg of (*E*)-3-(2-chlorophenyl)prop-2-en-1-ol (1.0 mmol). The crude product was purified by flash chromatography (3:1 DCM/Hexanes – 15:4:1 DCM/Hexanes/Et<sub>2</sub>O), affording the title compound (251 mg, 81%) as a white crystalline solid. The diastereomeric ratio (12:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product. The enantiomeric excess (98% ee) was determined by chiral SFC analysis (Chiralcel OJ-H 25 cm, 15% MeOH, 3 mL/min, 39.9 °C, 144 psi, *t<sub>r</sub>* (minor) 3.8 min, *t<sub>r</sub>* (major) 3.4 min). *R<sub>f</sub>*: 0.19 (15:4:1 DCM/Hexanes/Et<sub>2</sub>O). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +144 (c 0.96, CHCl<sub>3</sub>). *mp* 90–92°C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.46–7.41 (m, 1H, Ar), 7.28–7.24 (m, 2H, Ar), 7.18–7.13 (m, 1H, Ar), 3.88–3.79 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.00 (dd, *J* = 8.4, 4.4 Hz, 1H, CHI<sub>cycloprop</sub>), 2.18 (dd, *J* = 6.6, 7.7 Hz, 1H, CHAr<sub>cycloprop</sub>), 1.97 (ddd, *J* = 10.7, 6.0, 4.4 Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>OH<sub>cycloprop</sub>), 1.51 (app. t, *J* = 5.8 Hz, 1H, OH). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  136.7, 135.7, 129.9, 129.3, 128.3, 126.3, 64.1, 30.3, 25.0, -4.5. IR (film) 3340, 2874, 1478, 1440, 1238, 1203, 1163, 1130, 1032, 749, 726, 687, 646 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI, Neg) calcd for C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>I<sub>1</sub>O<sub>1</sub> [M+Cl]<sup>-</sup>: 342.9159 *m/z*, found 342.9164 *m/z*.





**((1*S*,2*R*,3*S*)-2-iodo-3-(3-methoxyphenyl)cyclopropyl)methanol (91d):**

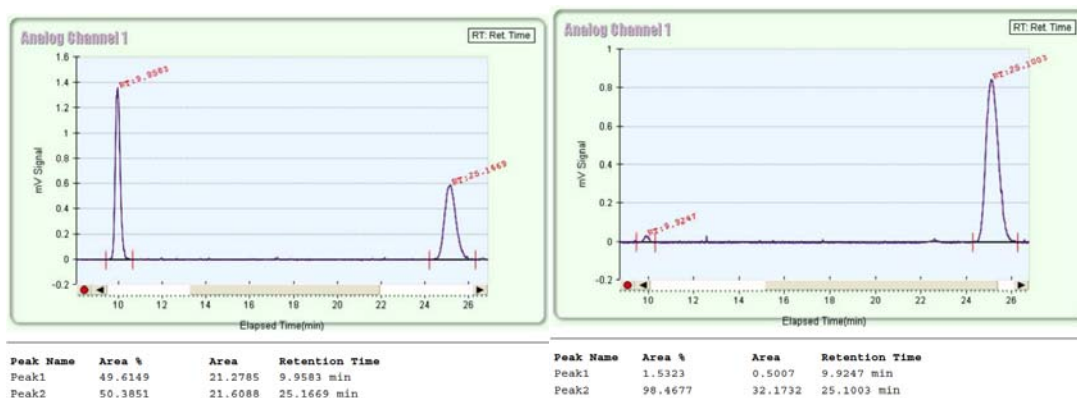
The product was prepared by General Procedure A using 164 mg of (*E*)-3-(3-methoxyphenyl)prop-2-en-1-ol (1.0 mmol). The crude product was purified by flash chromatography (3:1 DCM/Hexanes – 15:4:1 DCM/Hexanes/Et<sub>2</sub>O), affording the title compound (212 mg, 70%) as a red oil. The diastereomeric ratio (7:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product. The enantiomeric excess (96% ee) was determined by chiral SFC analysis (Chiralpak AD-H 25 cm, 10% MeOH, 3 mL/min, 35.0 °C, 149 psi, *t<sub>r</sub>* (minor) 9.2 min, *t<sub>r</sub>* (major) 7.8 min). **R<sub>f</sub>**: 0.16 (15:4:1 DCM/Hexanes/Et<sub>2</sub>O). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +38 (c 1.03, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.26 (app. t, *J* = 8.1 Hz, 1H, Ar), 6.83 (dd, *J* = 8.1, 2.2 Hz, 1H, Ar), 6.80 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, Ar), 6.74 (s (br), 1H, Ar), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83–3.72 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.92 (dd, *J* = 8.4, 4.8 Hz, 1H, CHI<sub>cycloprop</sub>), 2.03 (dd, *J* = 7.7, 6.6 Hz, 1H, CHAr<sub>cycloprop</sub>), 1.94–1.86 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>OH<sub>cycloprop</sub>), 1.48 (s (br), 1H, OH). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  159.1, 139.9, 128.9, 121.2, 114.6, 112.1, 64.3, 55.1, 30.2, 25.8, -2.7. **IR** (film) 3337, 2936, 2833, 1601, 1491, 1582, 1491, 1453, 1433, 1252, 1204, 1174, 1034, 780, 730, 692, 565 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>I<sub>1</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 305.0033 m/z, found 305.0028 m/z.



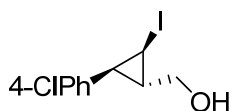
**((1*S*,2*R*,3*S*)-2-iodo-3-(4-nitrophenyl)cyclopropyl)methanol (91e):**

The product was prepared using General Procedure B using 179 mg of (*E*)-3-(4-nitrophenyl)prop-2-en-1-ol (1 mmol). The crude product was submitted to a dihydroxylation reaction so as to destroy the remaining trace amount of (*E*)-3-(4-nitrophenyl)prop-2-en-1-ol: to a solution of the crude product in acetone and H<sub>2</sub>O (2.5 mL of each) was added NMO (176 mg, 1.5 mmol) and 0.5 mL of a 0.05 M aqueous solution of OsO<sub>4</sub> (0.025 mmol) at room temperature. The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 20 h in darkness. Saturated aqueous Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (20 mL) was added to reaction, along with Et<sub>2</sub>O (20 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (3:1 DCM/Hexanes – 15:3:2 DCM/Hexanes/Et<sub>2</sub>O), affording the title compound (204 mg, 64%) as a white solid. The diastereomeric ratio (7:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product. Enantiomeric excess (97% ee) was determined by chiral SFC analysis (Chiralpak AD-H 25 cm, 15% MeOH, 3 mL/min, 40.0 °C, 147 psi,

$t_r$  (minor) 9.9 min,  $t_r$  (major) 25.1 min). **R<sub>f</sub>**: 0.13 (15:4:1 DCM/Hexanes/Et<sub>2</sub>O). **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +54 (c 1.03, CHCl<sub>3</sub>). **mp**: 61–63°C. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8.23–8.19 (m, 2H, Ar), 7.38–7.33 (m, 2H, Ar), 3.85 (app. t,  $J$  = 5.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.02 (dd,  $J$  = 8.4, 5.1 Hz, 1H, CH<sub>I</sub>cycloprop), 2.2 (dd,  $J$  = 8.4, 6.6 Hz, 1H, CHAr<sub>cycloprop</sub>), 2.01–1.93 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>OH<sub>cycloprop</sub>), 1.53 (t,  $J$  = 5.5 Hz, 1H, OH). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  146.5 (2C), 129.5, 123.1, 63.4, 31.1, 25.5, -3.7. **IR** (film) 3369, 3078, 2939, 2875, 1597, 1512, 1341, 1237, 1109, 1028, 853, 744, 702 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>1</sub>I<sub>1</sub>O<sub>3</sub> [ $M+H$ ]<sup>+</sup>: 319.9778 m/z, found 319.9789 m/z.

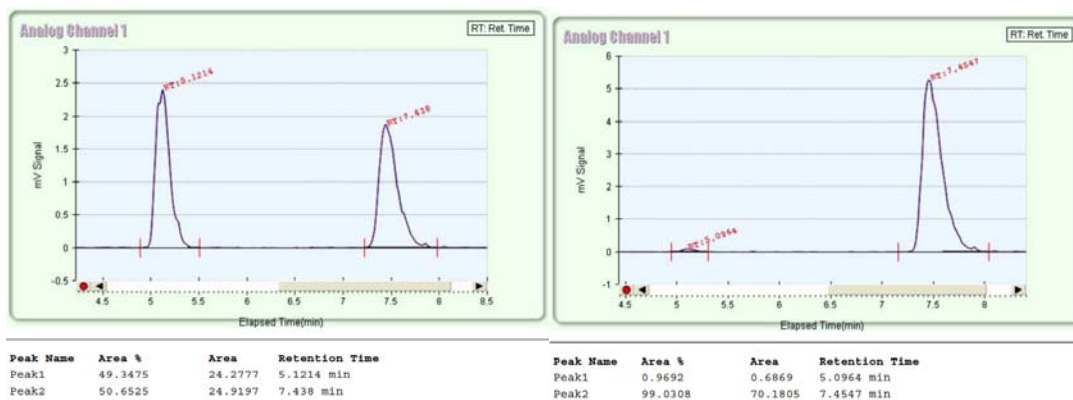






**((1*S*,2*S*,3*R*)-2-(4-chlorophenyl)-3-iodocyclopropyl)methanol (91f):**

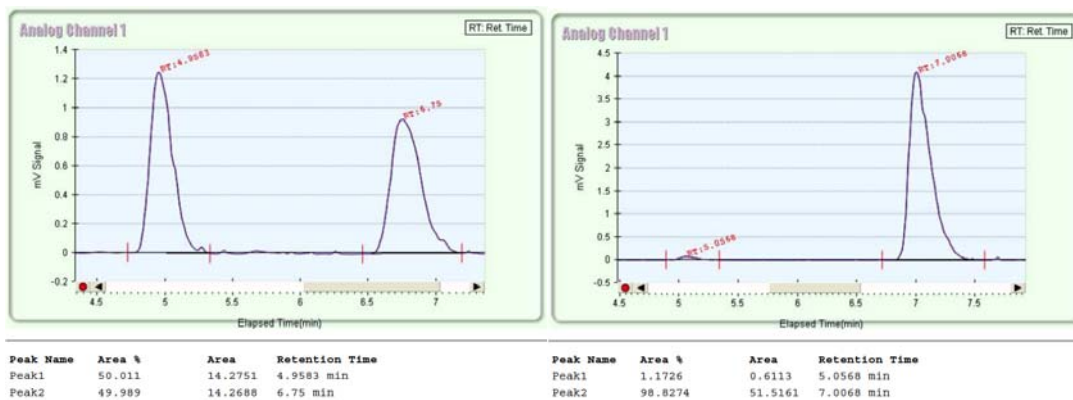
The product was prepared by General Procedure A using 169 mg of (*E*)-3-(4-chlorophenyl)prop-2-en-1-ol (1.0 mmol). The crude product was purified by flash chromatography (3:1 DCM/Hexanes – 15:4:1 DCM/Hexanes/Et<sub>2</sub>O), affording the title compound (213 mg, 69%) as a red oil. The diastereomeric ratio (9:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product. Enantiomeric excess (98% ee) was determined by chiral SFC analysis (Chiralpak AD-H 25 cm, 15% MeOH, 3 mL/min, 40.0 °C, 149 psi, *t<sub>r</sub>* (minor) 5.1 min, *t<sub>r</sub>* (major) 7.5 min). *R<sub>f</sub>*: 0.27 (15:4:1 DCM/Hexanes/Et<sub>2</sub>O). [*α*]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +41 (c 1.02, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.34–7.28 (m, 2H, Ar), 7.14– 7.09 (m, 2H, Ar), 3.75 (ddd, *J* = 17.6, 11.5, 6.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.89 (dd, *J* = 8.2, 4.7 Hz, 1H, CHI<sub>cycloprop</sub>), 2.42 (s (br), 1H, OH), 1.98 (app. t, *J* = 6.6 Hz, 1H, CHAr<sub>cycloprop</sub>), 1.88–1.80 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>OH<sub>cycloprop</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 136.9, 132.6, 130.1, 128.1, 64.1, 30.4, 25.2, -3.0. IR (film) 3315, 2870, 1493, 1421, 1395, 1237, 1201, 1162, 1110, 1089, 1013, 845, 829, 771, 721, 634, 594 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI, Pos) calcd for C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>1</sub>AgI<sub>1</sub>Cl<sub>1</sub> [M+Ag]<sup>+</sup>: 414.8510 m/z, found 414.8512 m/z.

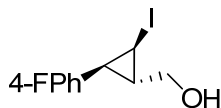




**((1*S*,2*R*,3*S*)-2-iodo-3-(4-methoxyphenyl)cyclopropyl)methanol (91g):**

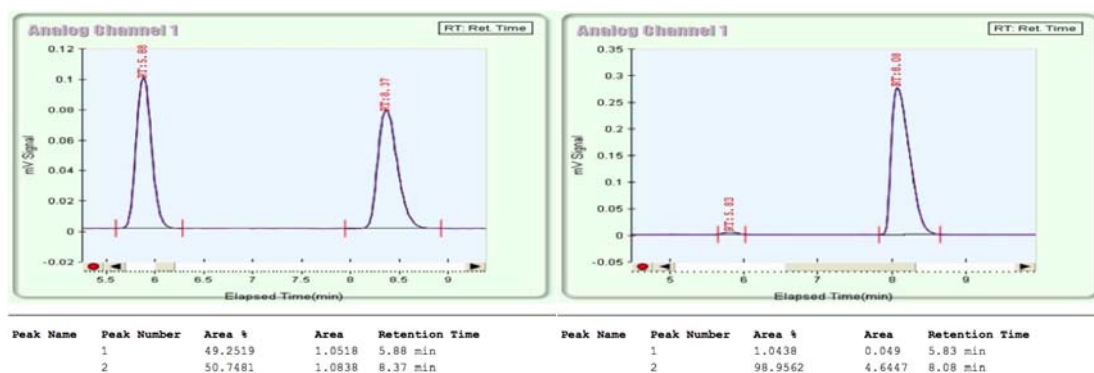
The product was prepared by General Procedure A using 164 mg of (*E*)-3-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-ol (1.0 mmol). The crude product was purified by flash chromatography (3:1 DCM/Hexanes – 15:4:1 DCM/Hexanes/Et<sub>2</sub>O), affording the title compound (167 mg, 55%) as a red oil. The diastereomeric ratio (7:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product. The enantiomeric excess (98% ee) was determined by chiral SFC analysis (Chiralpak AD-H 25 cm, 15% MeOH, 3 mL/min, 40.0 °C, 150 psi, *t<sub>r</sub>* (minor) 5.1 min, *t<sub>r</sub>* (major) 7.0 min). *R<sub>f</sub>*: 0.22 (15:4:1 DCM/Hexanes/Et<sub>2</sub>O). [*α*]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +36 (c 0.99, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.15–7.08 (m, 2H, Ar), 6.91– 6.85 (m, 2H, Ar), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.74 (ddd, *J* = 17.6, 11.5, 6.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.87 (dd, *J* = 8.0, 4.7 Hz, 1H, CHI<sub>cycloprop</sub>), 2.70 (s (br), 1H, OH), 1.94 (app. t, *J* = 6.6 Hz, 1H, CHAr<sub>cycloprop</sub>), 1.87–1.80 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>OH<sub>cycloprop</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 158.4, 130.5, 129.8, 113.3, 64.4, 55.1, 30.2, 25.2, -1.8. IR (film) 3358, 3001, 2933, 2834, 1611, 1581, 1513, 1463, 1301, 1246, 1178, 1111, 1031, 832, 800, 618 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI, Pos) calcd for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>AgI<sub>1</sub>O<sub>2</sub> [M+Ag]<sup>+</sup>: 410.9006 m/z, found 410.9002 m/z.

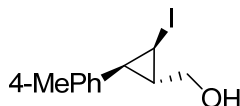




**((1*S*,2*S*,3*R*)-2-(4-fluorophenyl)-3-iodocyclopropyl)methanol (91h):**

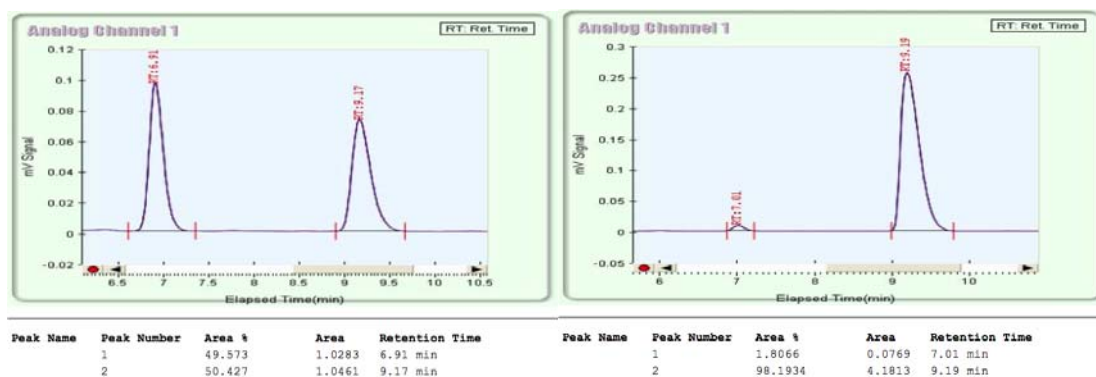
The product was prepared by General Procedure A using 152 mg of (*E*)-3-(4-fluorophenyl)prop-2-en-1-ol (1.0 mmol). The crude product was purified by flash chromatography (3:1 DCM/Hexanes – 15:4:1 DCM/Hexanes/Et<sub>2</sub>O), affording the title compound (205 mg, 70%) as a yellow oil. The diastereomeric ratio (11:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product. The enantiomeric excess (98% ee) was determined by chiral SFC analysis (Chiralcel AD-H 25 cm, 8% MeOH, 3 mL/min, 30.0 °C, 150 psi, *t<sub>r</sub>* (minor) 5.8 min, *t<sub>r</sub>* (major) 8.1 min). *R<sub>f</sub>*: 0.12 (7:3 Hexanes/Et<sub>2</sub>O). [*α*]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +33 (c 1.11, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.19–7.11 (m, 2H, Ar), 7.06– 6.98 (m, 2H, Ar), 3.78 (ddd, *J* = 17.3, 11.7, 6.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.89 (dd, *J* = 8.1, 4.9 Hz, 1H, CHI<sub>cycloprop</sub>), 1.99 (app. t, *J* = 6.7 Hz, 1H, CHAr<sub>cycloprop</sub>), 1.87–1.81 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>OH<sub>cycloprop</sub>), 1.70 (s (br), 1H, OH). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 163.2, 160.8, 134.3 (2), 130.6, 130.5, 115.2, 115.0, 64.4, 30.7, 25.3, -2.8. **IR** (film) 3323, 3001, 2933, 1603, 1509, 1421, 1218, 1156, 1023, 834, 813, 538, 518 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>AgI<sub>1</sub>O<sub>1</sub> [M+Ag]<sup>+</sup>: 398.8806 m/z, found 398.8824 m/z.

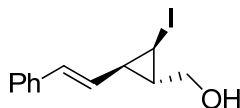




**((1*S*,2*R*,3*S*)-2-iodo-3-*p*-tolylcyclopropyl)methanol (91i):**

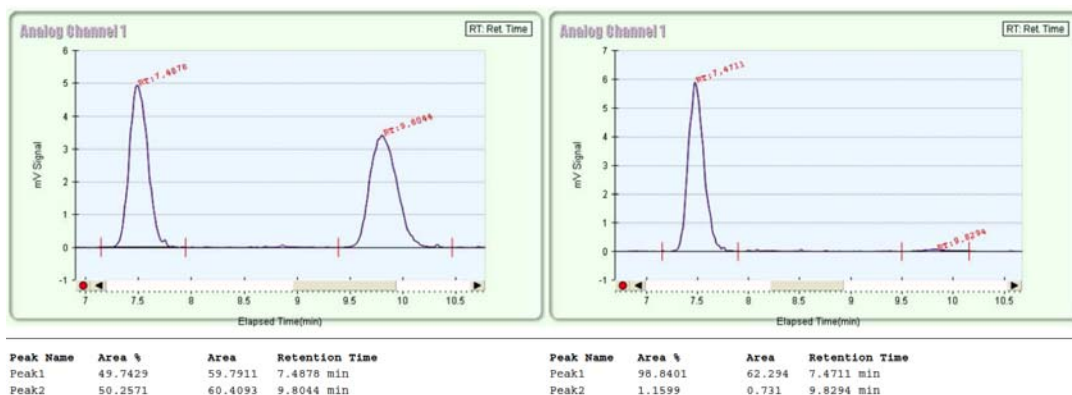
The product was prepared by General Procedure A using 148 mg of (*E*)-3-*p*-tolylprop-2-en-1-ol (1.0 mmol). The crude product was purified by flash chromatography (3:1 DCM/Hexanes – 15:4:1 DCM/Hexanes/Et<sub>2</sub>O), affording the title compound (212 mg, 74%) as a brown oil. The diastereomeric ratio (6:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product. The enantiomeric excess (96% ee) was determined by chiral SFC analysis (Chiralcel AD-H 25 cm, 10% MeOH, 3 mL/min, 30.0 °C, 150 psi, *t<sub>r</sub>* (minor) 7.0 min, *t<sub>r</sub>* (major) 9.2 min). *R<sub>f</sub>*: 0.12 (7:3 Hexanes/Et<sub>2</sub>O). [*α*]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +21 (c 1.64, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.18–7.06 (m, 4H, Ar), 3.77 (ddd, *J* = 17.3, 11.3, 6.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.90 (dd, *J* = 8.5, 4.9 Hz, 1H, CHI<sub>cycloprop</sub>), 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.98 (app. t, *J* = 6.7 Hz, 1H, CHAr<sub>cycloprop</sub>), 1.92–1.84 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>OH<sub>cycloprop</sub>), 1.73 (s (br), 1H, OH). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 136.8, 135.4, 128.9 (2C), 64.8, 30.4, 25.8, 21.3, -2.2. IR (film) 3250, 3000, 2858, 1516, 1414, 1201, 1111, 1018, 818, 796, 535, 510 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI, Pos) calcd for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>AgI<sub>1</sub>O<sub>1</sub> [M+Ag]<sup>+</sup>: 394.9057 m/z, found 394.9058 m/z.

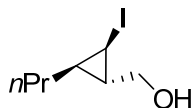




**((1*S*,2*R*,3*R*)-2-iodo-3-styrylcyclopropyl)methanol (91j):**

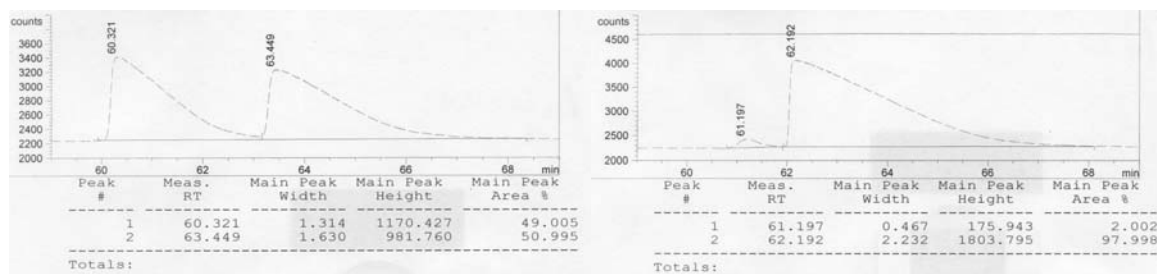
The product was prepared by General Procedure B using 160 mg of (2*E*,4*E*)-5-phenylpenta-2,4-dien-1-ol (1.0 mmol). The crude product was purified by flash chromatography (3:1 DCM/Hexanes – 15:4:1 DCM/Hexanes/Et<sub>2</sub>O), affording the title compound (160 mg, 53%) as a red oil. The diastereomeric ratio (5:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product. The enantiomeric excess (98% ee) was determined by chiral SFC analysis (Chiralpak AD-H 25 cm, 15% MeOH, 3 mL/min, 40.0 °C, 150 psi, *t<sub>r</sub>* (minor) 7.5 min, *t<sub>r</sub>* (major) 9.8 min). *R<sub>f</sub>*: 0.23 (15:4:1 DCM/Hexanes/Et<sub>2</sub>O). [*α*]<sub>D</sub><sup>20</sup> = −10 (c 1.01, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.45–7.21 (m, 5H, Ph), 6.61 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, PhCHCH), 5.97 (dd, *J* = 15.9, 8.6 Hz, 1H, PhCHCH), 3.69 (ddd, *J* = 17.4, 11.4, 5.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.78 (dd, *J* = 7.7, 4.9 Hz, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>), 2.31 (s, 1H, OH), 1.67–1.57 (m, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>) 1.56–1.46 (m, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 136.9, 131.9, 131.7, 128.5, 127.2, 125.9, 63.9, 32.9, 23.9, −4.7. IR (film) 3327, 3024, 2870, 1645, 1599, 1491, 1448, 1234, 1199, 1088, 1071, 1026, 956, 907, 744, 691, 647, 592 cm<sup>−1</sup>. HRMS (ESI, Pos) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>AgI<sub>1</sub>O<sub>1</sub> [M+Ag]<sup>+</sup>: 406.9057 m/z, found 406.9055 m/z.

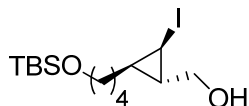




**((1*S*,2*R*,3*R*)-2-iodo-3-propylcyclopropyl)methanol (91k):**

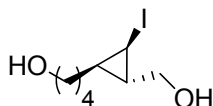
The product was prepared by General Procedure B using 100 mg of (*E*)-hex-2-en-1-ol (1.0 mmol). The crude product was purified by flash chromatography (3:1 DCM/Hexanes – 15:4:1 DCM/Hexanes/Et<sub>2</sub>O), affording the title compound (158 mg, 66%) as a red oil. The diastereomeric ratio (5:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product. The enantiomeric excess (96% ee) was determined by chiral GC analysis (β-dextrine 30 m x 0.25 mm, isocratic 100°C, 63 psi H<sub>2</sub>, t<sub>r</sub> (minor) 61.2 min, t<sub>r</sub> (major) 62.2 min). **R<sub>f</sub>**: 0.26 (15:4:1 DCM/Hexanes/Et<sub>2</sub>O). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –26 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  3.65–3.51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.55 (dd, *J* = 7.7, 4.4 Hz, 1H, CHI<sub>cycloprop</sub>), 1.61 (s, 1H, OH), 1.59–1.36 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.14 (ddd, *J* = 10.6, 6.2, 4.4 Hz, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>), 0.98 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.53–0.43 (m, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  65.0, 36.2, 31.3, 21.6, 20.6, 13.8, –4.0. **IR** (film) 3321, 2956, 2926, 2870, 1462, 1378, 1233, 1204, 1097, 1030, 912, 738, 637 cm<sup>–1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>7</sub>H<sub>17</sub>I<sub>1</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub> [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 258.0349 m/z, found 258.0340 m/z.





**((1*S*,2*R*,3*R*)-2-(4-(tert-butyldimethylsilyloxy)butyl)-3-iodocyclopropyl)methanol (91I):**

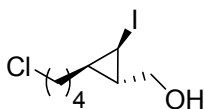
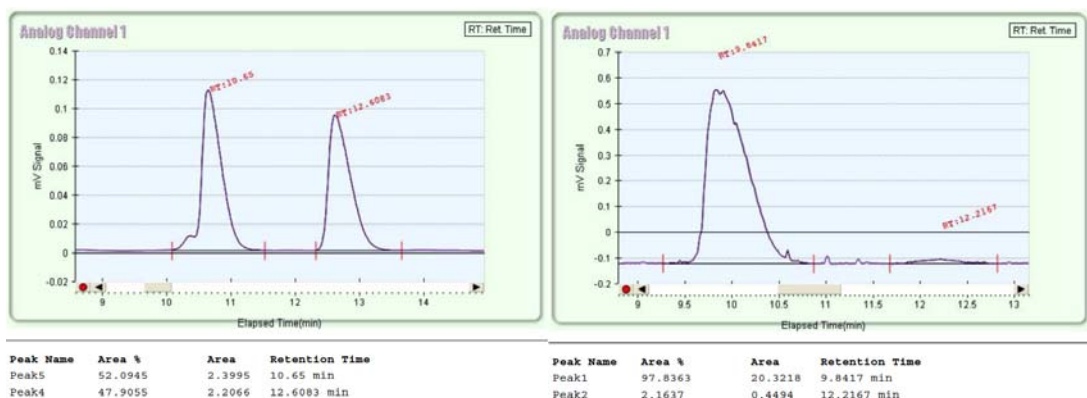
The product was prepared by General Procedure B using 244 mg of (*E*)-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)hept-2-en-1-ol (1.0 mmol). The crude product was purified by flash chromatography (3:1 DCM/Hexanes – 15:4:1 DCM/Hexanes/Et<sub>2</sub>O), affording the title compound (241 mg, 63%) as a red oil. The diastereomeric ratio (5:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product. The enantiomeric excess was determined for the deprotected product **91I'**. **R<sub>f</sub>**: 0.26 (15:4:1 DCM/Hexanes/Et<sub>2</sub>O). [**α**]<sub>D</sub><sup>20</sup> = −1 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 3.61 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, SiOCH<sub>2</sub>), 3.53 (ddd, *J* = 18.1, 11.6, 6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.52 (dd, *J* = 7.7, 4.3 Hz, 1H, CHI<sub>cycloprop</sub>), 2.39 (s (br), 1H, OH), 1.63–1.33 (m, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C), 1.10 (ddd, *J* = 10.5, 6.2, 4.5 Hz, 1H, CHI<sub>cycloprop</sub>), 0.877 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.51–0.39 (m, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>), 0.04 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 64.8, 63.1, 34.0, 32.4, 31.4, 25.9, 24.7, 20.7, 18.3, −4.1, −5.3. **IR** (film) 3338, 2928, 2855, 1471, 1462, 1387, 1252, 1094, 1031, 833, 773, 733, 660 cm<sup>−1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>I<sub>1</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>1</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 407.0874 m/z, found 407.0875 m/z.



**4-((1*R*,2*S*,3*R*)-2-(hydroxymethyl)-3-iodocyclopropyl)butan-1-ol (91l'):**

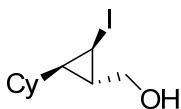
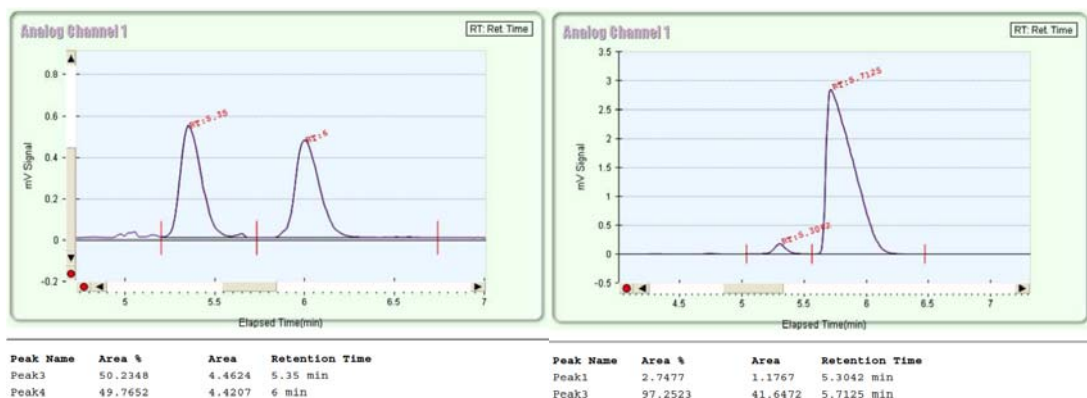
To a stirred solution of **5l** (75 mg, 0.2mmol) in 1.0 mL of absolute ethanol was added PPTS (15 mg, 0.06 mmol) in one portion at room temperature. The reaction mixture was stirred at 55 °C for 6 h in darkness with an outlet to an oil bubbler. The reaction was diluted with 20 mL of EtOAc, transferred to a separatory funnel and washed with 20 mL of brine. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 20 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (19:1 DCM/MeOH), affording the title compound (55.3 mg, quantitative) as a colorless oil. The enantiomeric excess (96% ee) was determined by chiral SFC analysis (Chiralpak AD-H 25 cm, 15% MeOH, 3 mL/min, 40.0 °C, 149 psi, *t<sub>r</sub>* (minor) 12.2 min, *t<sub>r</sub>* (major) 9.8 min). *R<sub>f</sub>*: 0.18 (19:1 DCM/MeOH). [*α*]<sub>D</sub><sup>20</sup> = −22 (c 1.01, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 3.66 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.64–3.49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.55 (dd, *J* = 7.7, 4.3 Hz, 1H, CHI<sub>cycloprop</sub>), 1.80–1.30 (m, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C), 1.15 (ddd, *J* = 10.7, 6.4, 4.3 Hz, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>), 0.57–0.44 (m, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 64.8, 62.6, 34.0, 32.1, 31.5, 24.7, 20.9, −4.1. IR (film) 3298, 2930, 2856, 1455, 1372, 1225, 1028, 631 cm<sup>−1</sup>. HRMS (ESI, Pos) calcd for C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NaI<sub>1</sub>O<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 293.0009 m/z, found 292.9995 m/z.





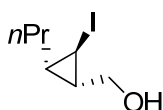
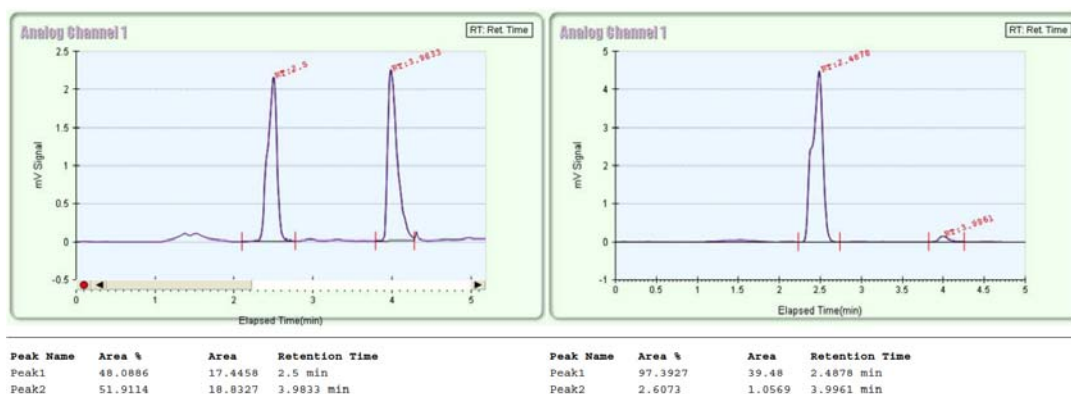
**((1*S*,2*R*,3*R*)-2-(4-chlorobutyl)-3-iodocyclopropyl)methanol (91m):**

The product was prepared by General Procedure B using 149 mg of (*E*)-7-chlorohept-2-en-1-ol (1.0 mmol). The crude product was purified by flash chromatography (3:1 DCM/Hexanes – 15:4:1 DCM/Hexanes/Et<sub>2</sub>O), affording the title compound (171 mg, 59%) as a yellow oil. The diastereomeric ratio (6:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product. Enantiomeric excess (95% ee) was determined by chiral SFC analysis (Chiralpak AD-H 25 cm, 15% MeOH, 3 mL/min, 40.0 °C, 150 psi, *t<sub>r</sub>* (minor) 5.3 min, *t<sub>r</sub>* (major) 5.7 min). **R<sub>f</sub>**: 0.26 (15:4:1 DCM/Hexanes/Et<sub>2</sub>O). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –12 (c 1.02, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  3.59 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Cl or CH<sub>2</sub>OH), 3.57 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Cl or CH<sub>2</sub>OH), 2.56 (dd, *J* = 8.0, 4.4 Hz, 1H, CH<sub>1</sub>cycloprop), 1.93–1.79 (m, 2H, ), 1.74–1.43 (m, 4H), 1.34 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, OH), 1.15 (ddd, *J* = 10.7, 6.3, 4.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>cycloprop), 0.54–0.45 (m, 1H, CH<sub>3</sub>cycloprop). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  64.7, 44.9, 33.4, 32.1, 31.3, 25.7, 20.5, –4.3. **IR** (film) 3326, 2933, 2857, 1442, 1374, 1307, 1235, 1216, 1025, 908, 730, 648 cm<sup>–1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>ClI<sub>1</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>1</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 310.9670 m/z, found 310.9679 m/z.



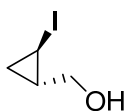
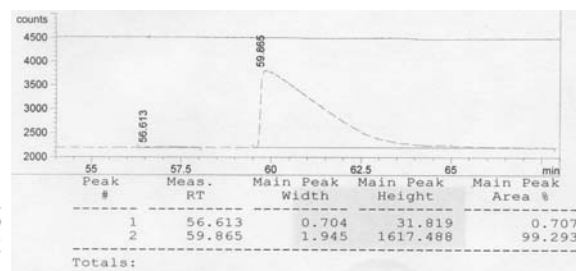
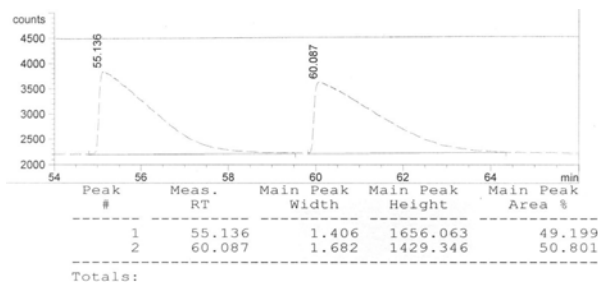
**((1*S*,2*R*,3*R*)-2-cyclohexyl-3-iodocyclopropyl)methanol (91n):**

The product was prepared by General Procedure B using 140 mg of (*E*)-3-cyclohexylprop-2-en-1-ol (1.0 mmol). The crude product was purified by flash chromatography (3:1 DCM/Hexanes – 15:4:1 DCM/Hexanes/Et<sub>2</sub>O), affording the title compound (187 mg, 67%) as a red oil. The diastereomeric ratio (4:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product. Enantiomeric excess (95% ee) was determined by chiral SFC analysis (Chiralpak AD-H 25 cm, 15% MeOH, 3 mL/min, 40.0 °C, 150 psi, *t<sub>r</sub>* (minor) 4.0 min, *t<sub>r</sub>* (major) 2.5 min). **R<sub>f</sub>**: 0.26 (15:4:1 DCM/Hexanes/Et<sub>2</sub>O). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +25 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  3.62–3.48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.53 (dd, *J* = 7.7, 4.4 Hz, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>), 1.96 (m, 1H, cyclohex), 1.84–1.63 (m, 4H, cyclohex), 1.57 (s, 1H, OH), 1.34–1.20 (m, 4H, cyclohex), 1.17 (ddd, *J* = 10.6, 6.6, 4.4 Hz, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>), 1.07–0.88 (m, 2H, cyclohex), 0.22 (ddd, *J* = 9.1, 7.7, 6.2 Hz, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  65.0, 42.7, 32.3, 31.5, 30.4, 26.8, 26.2, 26.0, 25.6, -4.9. **IR** (film) 3323, 2919, 2847, 1447, 1229, 1201, 1096, 1027, 907, 891, 731, 638 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>I<sub>1</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>1</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 303.0216 m/z, found 303.0213 m/z.



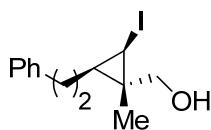
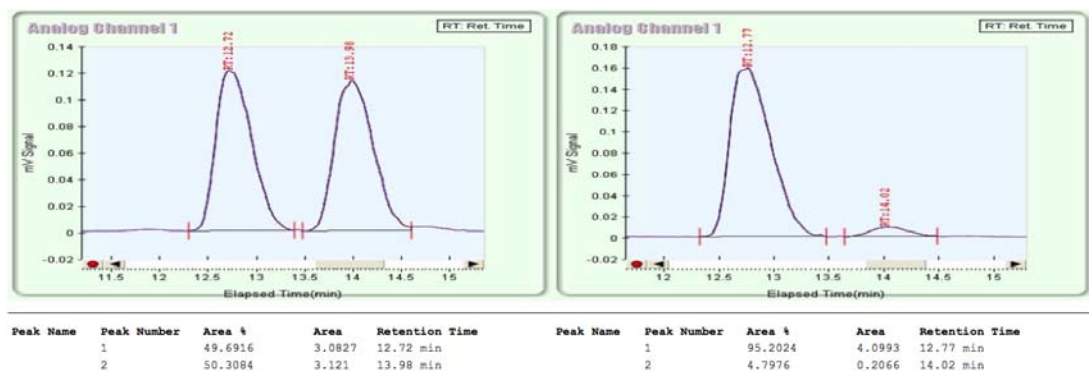
**((1*S*,2*R*,3*S*)-2-iodo-3-propylcyclopropyl)methanol (91o):**

The product was prepared by General Procedure B using 100 mg of (*Z*)-hex-2-en-1-ol (1.0 mmol). The crude product was purified by flash chromatography (9:1 Hexanes/Et<sub>2</sub>O – 4:1 Hexanes/Et<sub>2</sub>O), affording the title compound (101 mg, 42%) as a red oil. The diastereomeric ratio (4:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product. The enantiomeric excess (99% ee) was determined by chiral GC analysis (β-dextrine 30 m x 0.25 mm, isocratic 100°C, 63 psi H<sub>2</sub>, *t<sub>r</sub>* (minor) 56.6 min, *t<sub>r</sub>* (major) 59.9 min). **R<sub>f</sub>**: 0.30 (15:4:1 DCM/Hexanes/Et<sub>2</sub>O). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +2 (c 1.03, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  3.65 (ddd, *J* = 18.7, 11.5, 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.05 (app. t, *J* = 4.1 Hz, 1H, CHI<sub>cycloprop</sub>), 1.90 (s (br), 1H, OH), 1.57–1.40 (m, 4H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C), 1.36–1.25 (m, 2H, 2xCH<sub>cycloprop</sub>), 0.95 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  61.3, 30.0, 29.5, 28.2, 22.4, 13.9, -11.9. **IR** (film) 3307, 2956, 2926, 2870, 1463, 1411, 1378, 1243, 1184, 1092, 1021, 945, 737, 645 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>7</sub>H<sub>17</sub>I<sub>1</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub> [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 258.0349 m/z, found 258.0343 m/z.



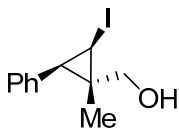
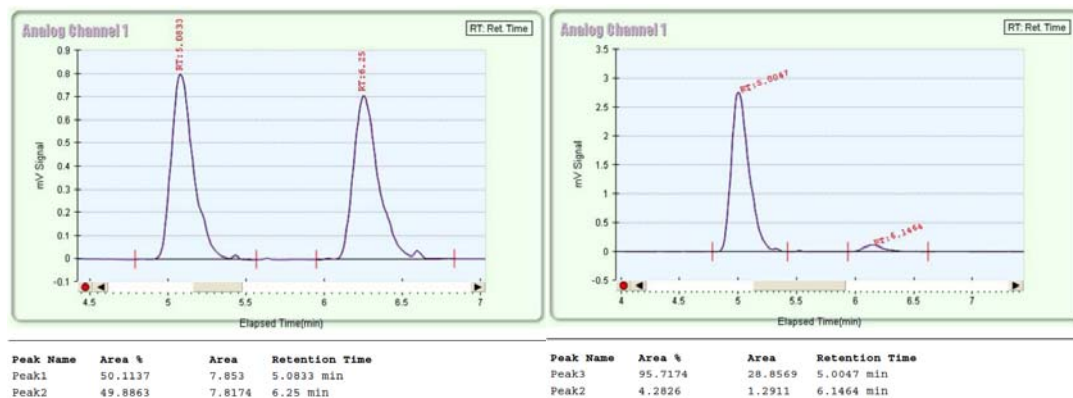
### ((1*R*,2*S*)-2-iodocyclopropyl)methanol (91p):

The product was prepared by General Procedure B using 58 mg of allyl alcohol (1.0 mmol). The crude product was purified by flash chromatography (3:1 DCM/Hexanes – 15:4:1 DCM/Hexanes/Et<sub>2</sub>O), affording the title compound (91 mg, 46%) as a yellow oil. The diastereomeric ratio (8:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product. The enantiomeric excess (90% ee) was determined by chiral SFC analysis (Chiralcel AD-H 25 cm, 3% MeOH, 3 mL/min, 30.0 °C, 150 psi, *t<sub>r</sub>* (minor) 14.0 min, *t<sub>r</sub>* (major) 12.8 min). **R<sub>f</sub>**: 0.12 (7:3 Hexanes/Et<sub>2</sub>O). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +76 (c 1.91, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  3.59 (dd, *J* = 11.6, 6.2 Hz, 1H, *CHHOH*), 3.48 (dd, *J* = 11.4, 6.7 Hz, 1H, *CHHOH*), 2.25 (ddd, *J* = 7.3, 5.2, 3.9 Hz, 1H, *CHI*<sub>cycloprop</sub>), 1.93 (s (br), 1H, *OH*), 1.57–1.44 (m, 1H, *CHCH*<sub>2</sub>*OH*<sub>cycloprop</sub>), 1.04–0.93 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub><sub>cycloprop</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  64.8, 25.5, 14.6, -18.4. **IR** (film) 3313, 2871, 1393, 1247, 1209, 1191, 1042, 1018, 889, 795, 578. 449 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>I<sub>1</sub>[7Li]O<sub>1</sub> [M+Li]<sup>+</sup>: 204.9696 *m/z*, found 204.9689 *m/z*.



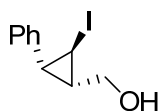
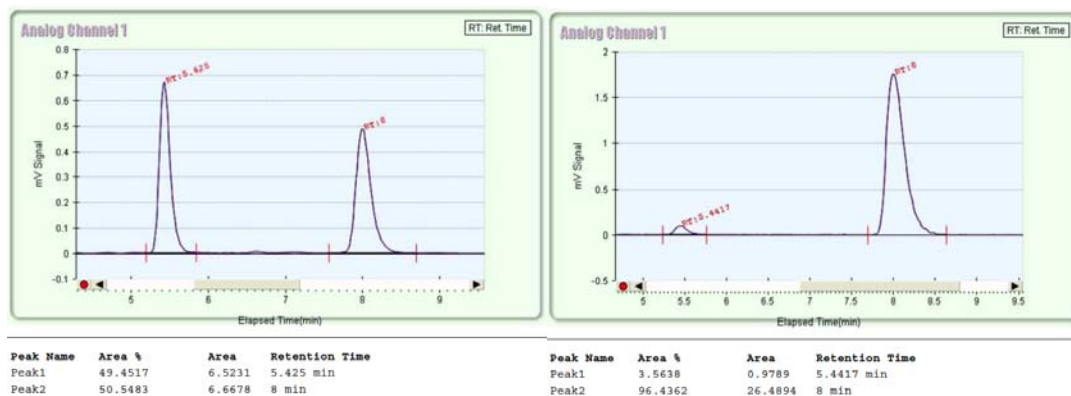
**((1*S*,2*R*,3*R*)-2-iodo-1-methyl-3-phenethylcyclopropyl)methanol (91q):**

The product was prepared by General Procedure B using 176 mg of (*E*)-2-methyl-5-phenylpent-2-en-1-ol (1.0 mmol). The crude product was purified by flash chromatography (1:1 DCM/Hexanes – 10:9:1 DCM/Hexanes/Et<sub>2</sub>O), affording the title compound (205 mg, 65%) as a red oil. The diastereomeric ratio (16:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product. The enantiomeric excess (91% ee) was determined by chiral SFC analysis (Chiralpak AD-H 25 cm, 15% MeOH, 3 mL/min, 30.0 °C, 149 psi, *t<sub>r</sub>* (minor) 6.1 min, *t<sub>r</sub>* (major) 5.0 min). **R<sub>f</sub>**: 0.18 (15:4:1 DCM/Hexanes/Et<sub>2</sub>O). [**α**]<sub>D</sub><sup>20</sup> = −3 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.37–7.29 (m, 2H, Ph), 7.27–7.20 (m, 3H, Ph), 3.42 (q, *J* = 11.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, CHI<sub>cycloprop</sub>), 2.83–2.75 (m, 1H, PhCHHCH<sub>2</sub>), 2.71–2.60 (m, 1H, PhCHHCH<sub>2</sub>), 1.95 (s (br), 1H, OH), 1.76–1.54 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.73 (dd, *J* = 15.1, 7.1 Hz, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 141.7, 128.5, 128.3, 125.9, 69.9, 34.6, 31.6, 24.7, 22.9, 16.6, 8.0. **IR** (film) 3323, 3024, 2921, 2857, 1494, 1452, 1383, 1202, 1028, 748, 697, 637, 578 cm<sup>−1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>I<sub>1</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub> [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 334.0662, found 334.0660 *m/z*.



**((1*S*,2*R*,3*R*)-2-iodo-1-methyl-3-phenylcyclopropyl)methanol (91r):**

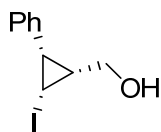
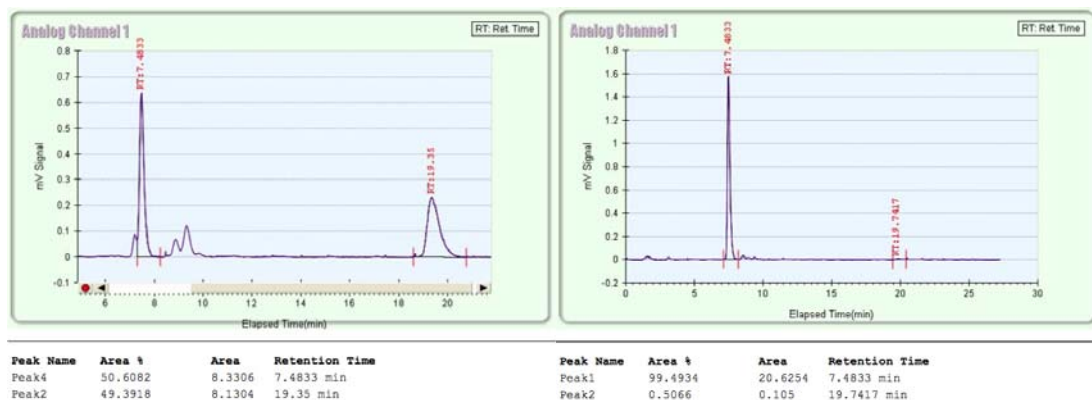
The product was prepared by General Procedure A using 126 mg of (*E*)-2-methyl-3-phenylprop-2-en-1-ol (1.0 mmol). The crude product was purified by flash chromatography (3:1 DCM/Hexanes – 15:4:1 DCM/Hexanes/Et<sub>2</sub>O), affording the title compound (195 mg, 68%) as a red oil. The diastereomeric ratio ( $\geq 20:1$ ) was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product. The enantiomeric excess (93% ee) was determined by chiral SFC analysis (Chiralpak AD-H 25 cm, 10% MeOH, 3 mL/min, 30.0 °C, 150 psi, *t<sub>r</sub>* (minor) 5.4 min, *t<sub>r</sub>* (major) 8.0 min). **R<sub>f</sub>**: 0.30 (15:4:1 DCM/Hexanes/Et<sub>2</sub>O). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +110 (c 0.98, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.40–7.34 (m, 2H, Ph), 7.33–7.28 (m, 3H, Ph), 3.69 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, CH<sub>I</sub>cycloprop), 2.40 (s (br), 1H, OH), 2.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>), 1.20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): 136.1, 130.6, 127.9, 126.6, 69.5, 27.3, 26.5, 19.6, 6.4. **IR** (film) 3337, 3056, 3026, 2922, 2868, 1633, 1601, 1496, 1444, 1383, 1254, 1168, 1022, 927, 914, 812, 742, 724, 698, 656, 605 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>AgI<sub>1</sub>O<sub>1</sub> [M+Ag]<sup>+</sup>: 394.9057, found 394.9056 *m/z*.



**((1*S*,2*R*,3*R*)-2-iodo-3-phenylcyclopropyl)methanol (99):**

The product was prepared by General Procedure A using 134 mg of (*Z*)-3-phenylprop-2-en-1-ol (1.0 mmol). The crude product was purified by flash chromatography (9:1 Hexanes/Et<sub>2</sub>O – 3:2 Hexanes/Et<sub>2</sub>O), affording the title compound (48 mg, 18%) as a yellow solid. The diastereomeric ratio (1:3) was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product. The enantiomeric excess (99% ee) was determined by chiral SFC analysis (Chiralpak AD-H 25 cm, 15% MeOH, 3 mL/min, 35.0 °C, 150 psi, *t<sub>r</sub>* (minor) 19.7 min, *t<sub>r</sub>* (major) 7.5 min). **R<sub>f</sub>**: 0.12 (7:3 Hexanes/Et<sub>2</sub>O). [**α**]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +146 (c 1.03, CHCl<sub>3</sub>). **mp**: 47–49°C. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.38–7.19 (m, 5H, Ph), 3.59 (dd, *J* = 11.7, 6.2 Hz, 1H, *CHHOH*), 3.41 (dd, *J* = 11.7, 8.1 Hz, 1H, *CHHOH*), 2.88 (app. t, *J* = 4.8 Hz, 1H, *CHI*<sub>cycloprop</sub>), 2.69 (dd, *J* = 9.5, 4.8 Hz, 1H, *CHPh*<sub>cycloprop</sub>), 1.96–1.87 (m, 1H, *CHCH*<sub>2</sub>*OH*<sub>cycloprop</sub>), 1.40 (s (br), 1H, *OH*). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 135.8, 128.7, 128.3, 127.1, 61.1, 32.7 (2), 32.5. **IR** (film) 3224, 3000, 1599, 1495, 1177, 1037, 733, 695,

607, 472  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{I}_1 \text{Na}_1\text{O}_1$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 296.9747, found 296.9742  $\text{m/z}$ .

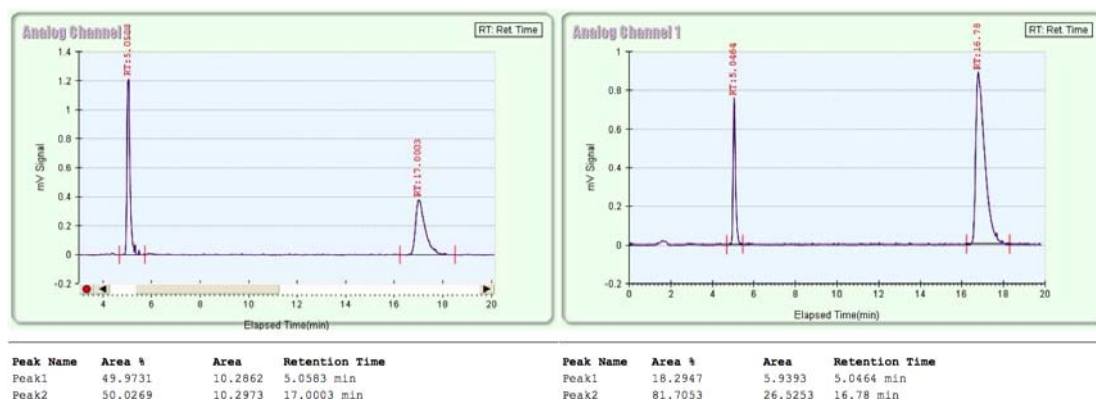


**((1*R*,2*R*,3*S*)-2-iodo-3-phenylcyclopropyl)methanol (100):**

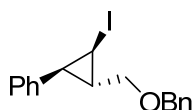
The product was prepared by General Procedure A using 134 mg of (*Z*)-3-phenylprop-2-en-1-ol (1.0 mmol). The crude product was purified by flash chromatography (9:1 Hexanes/ $\text{Et}_2\text{O}$  – 3:2 Hexanes/ $\text{Et}_2\text{O}$ ), affording the title compound (107 mg, 39%) as a white solid. The diastereomeric ratio (3:1) was determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude product. The enantiomeric excess (63% ee) was determined by chiral SFC analysis (Chiralpak AD-H 25 cm, 25% MeOH, 3 mL/min, 35.0  $^\circ\text{C}$ , 151 psi,  $t_r$  (minor) 5.0 min,  $t_r$  (major) 16.8 min). **R<sub>f</sub>**: 0.12 (7:3 Hexanes/ $\text{Et}_2\text{O}$ ).  **$[\alpha]_D^{20}$**  = +57 (c 0.97,  $\text{CHCl}_3$ ). **mp**: 44–47  $^\circ\text{C}$ .  **$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.40–7.24 (m, 5H, Ph), 3.98 (ddd,  $J$  = 11.8, 8.4, 5.8 Hz, 1H,  $\text{CHHOH}$ ), 3.48 (ddd,  $J$  = 11.8, 8.6, 3.9 Hz, 1H,  $\text{CHHOH}$ ), 3.18 (app. t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$ ), 2.30 (app. t,  $J$  = 8.9 Hz, 1H, OH), 1.66 (dd,  $J$  = 8.3, 3.8 Hz, 1H,  $\text{CHPh}_{\text{cycloprop}}$ ), 1.60–1.49 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{OH}_{\text{cycloprop}}$ ).  **$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 135.7, 130.5, 128.2,



127.0, 65.3, 24.0, 21.4, 0.0. **IR** (film): 3350, 3056, 2927, 1496, 1231, 1019, 754, 697, 463  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{I}_1\text{Na}_1\text{O}_1$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 296.9747. Found : 296.9748.



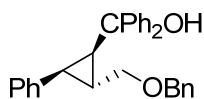
### General Procedure C



#### ((1*S*,2*S*,3*R*)-2-(benzyloxymethyl)-3-iodocyclopropyl)benzene (**101**):

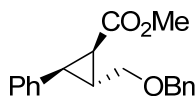
To a stirred suspension of sodium hydride (296 mg, 7.04 mmol) in anhydrous THF (30.0 mL) was added a solution of **91a** (1.93 g, 7.04 mmol) in anhydrous THF (5.0 mL) at 0 °C. The yellow suspension was stirred at 0 °C for 1 h, after which a benzyl bromide (0.84 mL, 7.04 mmol) was added neat at 0 °C. The reaction mixture was allowed stir at room temperature for 20 h in darkness. The reaction was quenched with water (20 mL). The mixture was transferred into a separatory funnel and the reaction flask was rinsed with Et<sub>2</sub>O (20 mL). The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (39:1 Hexanes/Et<sub>2</sub>O – 19:1 Hexanes/Et<sub>2</sub>O), affording the title compound (1.98 g, 77%) as a yellow oil. **R<sub>f</sub>**: 0.28 (19:1 Hexanes/Et<sub>2</sub>O). **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +18 (c 1.06, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.32–7.08 (m, 10H, 2xPh), 4.49 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.59 (dd, *J* = 10.4, 5.8, 1H, CHHOBn), 3.50 (dd, *J* = 10.4, 6.0 Hz, 1H, CHHOBn), 2.83 (dd, *J* = 8.2, 4.7 Hz, 1H, CH<sub>I</sub>cycloprop), 1.95 (app. t, *J* = 6.6 Hz, 1H, CHPh<sub>cycloprop</sub>), 1.86–1.79 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>OBn<sub>cycloprop</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 138.5, 138.0, 128.8, 128.4, 127.9, 127.7, 127.6, 126.8, 72.6, 71.0, 27.9, 26.0, -1.7. **IR** (film) 3028, 2854, 1602, 1496, 1452, 1360, 1205, 1075, 908, 734, 696, 608 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>1</sub>I<sub>1</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 387.0197 m/z, found 387.02163 m/z.



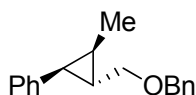
**((1*R*,2*R*,3*R*)-2-(benzyloxymethyl)-3-phenylcyclopropyl)diphenylmethanol (102a):**

The product was prepared by General Procedure C using 91 mg of ((1*S*,2*S*,3*R*)-2-(benzyloxymethyl)-3-iodocyclopropyl)benzene (0.25 mmol) and 228 mg of benzophenone (1.25 mmol). The residue was purified by flash chromatography (19:1 Hexanes/Et<sub>2</sub>O – 9:1 Hexanes/Et<sub>2</sub>O), affording the title compound (95 mg, 90%) as a colorless oil. **R<sub>f</sub>**: 0.29 (9:1 Hexanes/Et<sub>2</sub>O). **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +67 (c 0.99, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.52–7.06 (m, 20H, 4xPh), 4.48 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.63 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OBn), 2.46–2.36 (m, 2H, 2xCH<sub>cycloprop</sub>), 2.11 (dd, *J* = 8.8, 6.3 Hz, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>), 1.26 (s, 1H, CPh<sub>2</sub>OH). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 147.8, 147.4, 138.5, 136.7, 129.9, 128.3, 128.2, 127.8, 127.3, 127.0, 126.5 (2C), 125.8, 77.0, 72.6, 72.1, 34.2, 26.9, 18.7. **IR** (film) 3557, 3058, 3026, 2853, 1600, 1493, 1446, 1360, 1071, 1028, 1001, 908, 752, 733, 696, 638, 586 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 443.1977 m/z, found 443.1982 m/z.



**((1*R*,2*R*,3*R*)-methyl 2-(benzyloxymethyl)-3-phenylcyclopropanecarboxylate (102b):**

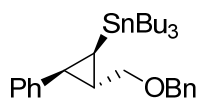
The product was prepared by General Procedure C using 91 mg of ((1*S*,2*S*,3*R*)-2-(benzyloxymethyl)-3-iodocyclopropyl)benzene (0.25 mmol) and 100  $\mu$ L of methyl chloroformate (1.25 mmol). The residue was purified by flash chromatography (19:1 Hexanes/EtOAc – 9:1 Hexanes/EtOAc), affording the title compound (52 mg, 70%) as a colorless oil.  $R_f$ : 0.14 (9:1 Hexanes/EtOAc).  $[\alpha]_D^{20} = +28$  (c 0.98, CHCl<sub>3</sub>).  $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.44–7.18 (m, 10H, 2xPh), 4.61 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.64 (dd,  $J = 6.2$ , 2.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.48 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.61 (dd,  $J = 9.5$ , 6.6 Hz, 1H, CHPh<sub>cycloprop</sub>), 2.49–2.41 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>OBn<sub>cycloprop</sub>), 2.11 (dd,  $J = 9.5$ , 5.1 Hz, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>).  $^{13}\text{C NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  170.6, 138.1, 135.8, 129.1, 128.4, 128.0, 127.7, 127.6, 126.8, 72.7, 70.7, 51.5, 30.4, 26.5, 24.7. **IR** (film) 3028, 2949, 2858, 1729, 1446, 1362, 1274, 1197, 1161, 1089, 1028, 910, 734, 696 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 319.1311 m/z, found 319.1305 m/z.



**((1*S*,2*S*,3*R*)-2-(benzyloxymethyl)-3-methylcyclopropyl)benzene (102c):**

The product was prepared by General Procedure C using 91 mg of ((1*S*,2*S*,3*R*)-2-(benzyloxymethyl)-3-iodocyclopropyl)benzene (0.25 mmol) and 80  $\mu$ L of iodomethane (1.25 mmol). The residue was purified by flash chromatography (39:1 Hexanes/Et<sub>2</sub>O – 19:1 Hexanes/Et<sub>2</sub>O), affording the title compound (61 mg, 97%) as a pale yellow oil.  $R_f$ : 0.17 (19:1 Hexanes/Et<sub>2</sub>O).  $[\alpha]_D^{20} = +98$  (c 1.01, CHCl<sub>3</sub>).  $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.41–

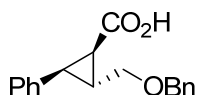
7.17 (m, 10H, 2xPh), 4.61 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.60 (dd,  $J = 10.2, 6.4$  Hz, 1H,  $\text{CHHOBN}$ ), 3.50 (dd,  $J = 10.2, 7.1$  Hz, 1H,  $\text{CHHOBN}$ ), 2.00 (dd,  $J = 9.2, 4.9$  Hz, 1H,  $\text{CHPh}_{\text{cycloprop}}$ ), 1.41–1.33 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$ ), 1.16–1.06 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$ ), 0.89 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  138.8, 138.7, 129.3, 128.5, 128.1, 127.8, 127.6, 125.9, 73.8, 72.5, 26.9, 24.5, 18.9, 13.0. IR (film) 3026, 2854, 1602, 1497, 1452, 1360, 1073, 1028, 778, 731, 695, 609  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{Ag}_1\text{O}_1$   $[\text{M}+\text{Ag}]^+$ : 359.0560 m/z, found 359.0566 m/z.



**((1R,2S,3S)-2-(benzyloxymethyl)-3-phenylcyclopropyl)tributylstannane (102d):**

The product was prepared by General Procedure C using 91 mg of ((1S,2S,3R)-2-(benzyloxymethyl)-3-iodocyclopropyl)benzene (0.25 mmol) and 0.34 mL of tributyltin chloride (1.25 mmol). The residue was purified by flash chromatography (Hexanes – 99:1 Hexanes/ $\text{Et}_2\text{O}$ ), affording the title compound (112 mg, 85%) as a pale yellow oil.  $R_f$ : 0.31 (19:1 Hexanes/ $\text{Et}_2\text{O}$ ).  $[\alpha]_D^{20} = +52$  (c 1.01,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.41–7.11 (m, 10H, 2xPh), 4.62 (d,  $J = 4.7$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.66 (dd,  $J = 10.5, 5.8$  Hz, 1H,  $\text{CHHOBN}$ ), 3.50 (dd,  $J = 10.3, 6.9$  Hz, 1H,  $\text{CHHOBN}$ ), 2.18 (dd,  $J = 10.1, 4.5$  Hz, 1H,  $\text{CHPh}_{\text{cycloprop}}$ ), 1.80–1.69 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{OH}_{\text{cycloprop}}$ ), 1.46–1.14 (m, 12H,  $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 0.85 (t,  $J = 7.1$  Hz, 9H,  $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 0.68–0.48 (m, 6H,  $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 0.42–0.35 (m, 1H,  $\text{CHSn}_{\text{cycloprop}}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  143.2, 138.9, 128.5, 128.3, 128.0, 127.7, 127.6, 125.9, 75.9, 72.4, 29.1, 27.4, 26.3, 22.0, 13.8, 12.4, 9.6. IR (film) 3028, 2921, 2850, 1602, 1454, 1358, 1073, 732, 696, 595  $\text{cm}^{-1}$ .

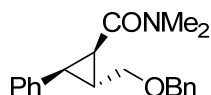
**HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $C_{29}H_{44}AgO_1[120Sn]$   $[M+Ag]^+$ : 635.1460 m/z, found 635.1476 m/z.



**(1*R*,2*R*,3*R*)-2-(benzyloxymethyl)-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid (102e):**

To a stirred solution of *tert*-butyllithium (0.47 mL, 0.55 mmol, 1.18 M in pentane) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (2.0 mL) was added a solution of ((1*S*,2*S*,3*R*)-2-(benzyloxymethyl)-3-iodocyclopropyl)benzene (91 mg, 0.25 mmol) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (2.0 mL) at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The pale yellow solution was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 20 min, after which CO<sub>2</sub> was bubbled in the reaction mixture at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 30 min. The reaction was left to stir under 1 atm of CO<sub>2</sub> and was allowed to progressively warm up to room temperature over 16 h with stirring. The reaction was quenched with saturated aqueous 10% v/v aqueous HCl (10 mL). The mixture was transferred into a separatory funnel and the reaction flask was rinsed with EtOAc (10 mL). The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (4 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (3:2 Hexanes/Et<sub>2</sub>O – 100% Et<sub>2</sub>O), affording the title compound (53 mg, 75%) as a yellow oil. **R<sub>f</sub>**: 0.26 (3:2 Et<sub>2</sub>O/Hexanes). **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +26 (c 1.08, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.39–7.19 (m, 10H, 2xPh), 4.57 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.58 (ddd, *J* = 13.8, 10.3, 6.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OBn), 2.61 (dd, *J* = 9.2, 7.1 Hz, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>), 2.39–2.29 (m, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>), 2.01 (dd, *J* = 9.5, 5.2 Hz, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 175.8, 137.9, 135.2, 129.0, 128.3, 127.9, 127.6, 127.5, 126.7, 72.6, 70.4, 31.2, 26.2, 25.2. **IR** (film) 3029, 2860,

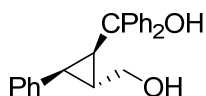
1694, 1452, 1361, 1221, 1089, 911, 733, 696  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (APCI, Neg) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_3$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ : 281.1183 m/z, found 281.1173 m/z.



**(1*R*,2*R*,3*R*)-2-(benzyloxymethyl)-*N,N*-dimethyl-3-phenylcyclopropanecarboxamide (102f):**

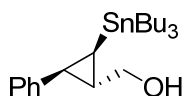
The product was prepared by General Procedure C using 91 mg of ((1*S*,2*S*,3*R*)-2-(benzyloxymethyl)-3-iodocyclopropyl)benzene (0.25 mmol) and 0.12 mL of dimethylcarbamoyl chloride (1.25 mmol). The residue was purified by flash chromatography (3:2 Hexanes/EtOAc – 2:3 Hexanes/EtOAc), affording the title compound (66 mg, 85%) as a pale yellow oil. **R<sub>f</sub>**: 0.52 (19:1 DCM/MeOH).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -23$  (c 1.05,  $\text{CHCl}_3$ ). **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.36–7.12 (m, 10H, 2xPh), 4.58 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.72 (dd,  $J = 10.1, 4.5$  Hz, 1H,  $\text{CHHOBn}$ ), 3.58 (dd,  $J = 10.1, 5.3$  Hz, 1H,  $\text{CHHOBn}$ ), 2.96 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.74 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.53–2.42 (m, 2H, 2x $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$ ), 2.14 (dd,  $J = 9.4, 5.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$ ). **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  168.4, 138.4, 137.1, 128.5, 128.2, 127.9, 127.8, 127.7, 126.4, 72.6, 70.8, 37.0, 35.4, 29.1, 28.5, 23.6. **IR** (film) 3027, 2928, 2856, 1637, 1496, 1453, 1396, 1265, 1143, 1075, 738, 696, 599  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (APCI, Pos) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_1\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 310.1802 m/z, found 310.1800 m/z.

**General Procedure D**



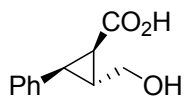
**((1*R*,2*R*,3*R*)-2-(hydroxymethyl)-3-phenylcyclopropyl)diphenylmethanol (102g):**

To a stirred solution of *tert*-butyllithium (0.99 mL, 1.65 mmol, 1.66 M in pentane) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (2.0 mL) was added a solution of ((1*S*,2*R*,3*S*)-2-iodo-3-phenylcyclopropyl)methanol (137 mg, 0.50 mmol) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (2.0 mL) at –78 °C. The pale yellow solution was stirred at –78 °C for 20 min, after which a solution of benzophenone (471 mg, 2.50 mmol) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (1.0 mL) was added at –78 °C. The reaction mixture was allowed to progressively warm up to room temperature over 16 h with stirring. The reaction was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (10 mL). The mixture was transferred into a separatory funnel and the reaction flask was rinsed with Et<sub>2</sub>O (10 mL). The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (4 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (9:1 Toluene/EtOAc), affording the title compound (107 mg, 65%) as a white solid. **R<sub>f</sub>**: 0.52 (19:1 DCM/MeOH). **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +76 (c 1.01, CHCl<sub>3</sub>). **mp**: 120–122 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.53–7.47 (m, 2H, 3xPh), 7.36–7.14 (m, 8H, 3xPh), 7.12–7.07 (m, 5H, 3xPh), 3.77 (dd, *J* = 11.1, 6.2 Hz, 1H, *CHHOH*), 3.52 (dd, *J* = 11.1, 7.1 Hz, 1H, *CHHOH*), 2.43–2.25 (m, 2H, 2x*CH*<sub>cycloprop</sub>), 1.99 (dd, *J* = 9.1, 6.0 Hz, 1H, *CH*<sub>cycloprop</sub>), 1.17 (s (br), 1H, *OH*), 1.11 (s (br), 1H, *OH*). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 148.3, 147.2, 136.7, 130.0, 128.6, 128.8(2C), 127.4, 126.9(2C), 126.8, 125.6, 66.0, 35.0, 27.4, 21.4. **IR** (film) 3028, 2921, 2850, 1602, 1454, 1358, 1073, 732, 696, 595 cm<sup>–1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>NaO<sub>2</sub> [*M*+Na]<sup>+</sup>: 353.1512 *m/z*, found 353.1521 *m/z*.



**((1*S*,2*S*,3*R*)-2-phenyl-3-(tributylstannyl)cyclopropyl)methanol (102h):**

The product was prepared by General Procedure D using 137 mg of ((1*S*,2*R*,3*S*)-2-iodo-3-phenylcyclopropyl)methanol (0.50 mmol) and 0.68 mL of tributyltin chloride (2.50 mmol). The residue was purified by flash chromatography (19:1 Hexanes/Et<sub>2</sub>O – 4:1 Hexanes/Et<sub>2</sub>O), affording the title compound (183 mg, 84%) as a colorless oil. **R<sub>f</sub>**: 0.32 (7:3 Hexanes/Et<sub>2</sub>O). **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +51 (c 1.04, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.30–7.14 (m, 5H, Ph), 3.77 (dd, *J* = 11.3, 6.0 Hz, 1H, *CHHOH*), 3.58 (dd, *J* = 11.3, 7.1 Hz, 1H, *CHHOH*), 2.18 (dd, *J* = 9.9, 4.2 Hz, 1H, *CHPh<sub>cycloprop</sub>*), 1.81–1.72 (m, 2H, *CHCH<sub>2</sub>OH<sub>cycloprop</sub>* + *OH*), 1.44–1.18 (m, 12H, Sn(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 9H, Sn(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.67–0.50 (m, 6H, Sn(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.39 (dd, *J* = 10.2, 7.4 Hz, 1H, *CHSn<sub>cycloprop</sub>*). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 143.0, 128.3, 127.9, 126.0, 68.9, 29.1, 27.4, 25.9, 25.0, 13.8, 12.0, 9.6. **IR** (film) 3326, 2954, 2920, 2852, 1603, 1496, 1020, 697, 594 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>Ag<sub>1</sub>O<sub>1</sub>[120Sn] [M+Ag]<sup>+</sup>: 545.0990 m/z, found 545.1012 m/z.

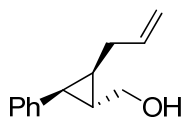


**(1*R*,2*R*,3*R*)-2-(hydroxymethyl)-3-phenylcyclopropanecarboxylic acid (102i):**

To a stirred solution of *tert*-butyllithium (0.99 mL, 1.65 mmol, 1.66 M in pentane) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (2.0 mL) was added a solution of ((1*S*,2*R*,3*S*)-2-iodo-3-phenylcyclopropyl)methanol (137 mg, 0.50 mmol) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (2.0 mL) at –78 °C. The pale yellow solution was stirred at –78 °C for 20 min, after which CO<sub>2</sub> was bubbled in the reaction mixture at –78 °C for 30 min. The reaction was left to stir under 1 atm of CO<sub>2</sub> and was allowed to progressively warm up to room temperature over 16 h with stirring. The reaction was quenched with saturated aqueous 10% v/v aqueous HCl (10 mL). The mixture



was transferred into a separatory funnel and the reaction flask was rinsed with EtOAc (10 mL). The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (4 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (39:1 DCM/MeOH), affording the title compound (79 mg, 82%) as a white solid. **R<sub>f</sub>**: 0.40 (9:1 DCM/MeOH). **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +32 (c 1.07, CHCl<sub>3</sub>). **mp**: 98-100°C. **<sup>1</sup>H NMR** (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 7.31–7.13 (m, 5H, Ph), 3.66 (ddd, *J* = 17.8, 11.6, 6.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.58 (dd, *J* = 9.2, 7.1 Hz, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>), 2.33–2.22 (m, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>), 2.03 (dd, *J* = 9.5, 5.2 Hz, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz): δ 174.2, 137.7, 130.3, 128.9, 127.6, 64.1, 31.4, 28.3, 27.6. **IR** (film) 3324, 3027, 2937, 2523, 1692, 1447, 1392, 1212, 1032, 780, 696 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>Ag<sub>1</sub>O<sub>3</sub> [M+Ag]<sup>+</sup>: 298.9832 *m/z*, found 298.9838 *m/z*.

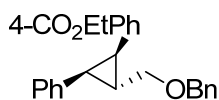


**((1*S*,2*R*,3*S*)-2-allyl-3-phenylcyclopropyl)methanol (114):**

To a stirred suspension copper(I) Iodide (476 mg, 2.50 mmol) in anhydrous THF (5.0 mL) was slowly added *n*-butyllithium (2.0 mL, 5.0 mmol, 2.54 M in hexanes) at –50 °C. The reaction mixture was stirred at –50 °C for 10 min, after which a solution of ((1*S*,2*R*,3*S*)-2-iodo-3-phenylcyclopropyl)methanol (137 mg, 0.50 mmol) in 4 mL of anhydrous THF was added at –50 °C to the black suspension. The reaction mixture was stirred at –50 °C for 30 min, then neat allyl bromide (0.43 mL, 5.00 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at –50 °C for 1 h, then warmed up to room temperature over 1 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (10 mL). The mixture was transferred into a separatory funnel and the reaction flask was rinsed with Et<sub>2</sub>O (10 mL). The two layers were

separated and the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (9:1 Hexanes/EtOAc – 7:3 Hexanes/EtOAc), affording the title compound (83 mg, 88%) as a colorless oil. **R<sub>f</sub>**: 0.15 (7:3 Hexanes/Et<sub>2</sub>O). **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +112 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.31–7.17 (m, 5H, Ph), 5.82–5.70 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.02–4.90 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 3.73–3.61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.11 (dd, *J* = 9.1, 5.2 Hz, 1H, CHPh<sub>cycloprop</sub>), 1.99–1.89 (m, 1H, CHHCH=CH<sub>2</sub>), 1.78–1.66 (m, 1H, CHHCH=CH<sub>2</sub>), 1.53 (s (br), 1H, OH), 1.52–1.45 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>OH<sub>cycloprop</sub>), 1.18–1.09 (m, 1H, CHCHCH=CH<sub>2cycloprop</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 138.1, 137.6, 129.2, 128.1, 126.1, 114.8, 66.5, 32.0, 26.7, 25.9, 23.7. **IR** (film) 3028, 2921, 2850, 1602, 1454, 1358, 1073, 732, 696, 595 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>Ag<sub>1</sub>O<sub>1</sub> [M+Ag]<sup>+</sup>: 295.0247 m/z, found 295.0249 m/z.

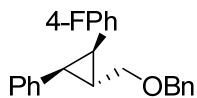
### General Procedure E



#### ethyl 4-((1*R*,2*R*,3*S*)-2-(benzyloxymethyl)-3-phenylcyclopropyl)benzoate (113a):

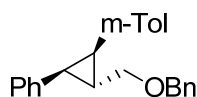
A flame-dried 10–20 mL microwave flask equipped with a septum was charged with a solution of *tert*-butyllithium (0.77 mL, 1.1 mmol, 1.43 M in pentane) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (1.25 mL). To this stirred solution was added a solution of ((1*S*,2*S*,3*R*)-2-(benzyloxymethyl)-3-iodocyclopropyl)benzene (182 mg, 0.50 mmol) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (2.5 mL) at –78 °C while maintaining the internal temperature below –65 °C. The pale yellow solution was stirred at –78 °C for 20 min, after which zinc bromide (135 mg, 0.60 mmol) was added in one solid portion at –78 °C by removal of the septum. The reaction

mixture was removed from the acetone/dry ice bath and stirred at room temperature for 1 h. A solution of palladium(II) acetate (14 mg, 0.025 mmol) and tri(*o*-tolyl) phosphine (15 mg, 0.05 mmol) in anhydrous THF (10.0 mL) was added at room temperature, followed by the neat addition of ethyl 4-iodobenzoate (0.10 mL, 0.60 mmol). The septum was replaced with a microwave cap and the microwave vial was sealed. The reaction was heated in a microwave oven at 120 °C for 20 min and was then quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (10 mL). The mixture was transferred into a separatory funnel and the reaction flask was rinsed with Et<sub>2</sub>O (10 mL). The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (Hexanes – 19:1 Hexanes/EtOAc), affording the title compound (127 mg, 65%) as a cloudy white oil. **R<sub>f</sub>**: 0.15 (9:1 Hexanes/EtOAc). **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = –32 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.80–7.74 (m, 2H, Ar), 7.41–7.29 (m, 5H, Ar), 7.15–7.05 (m, 3H, Ar), 6.99–6.93 (m, 4H, Ar), 4.65 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.31 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.79–3.67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OBn), 2.52 (dd, *J* = 9.5, 5.9 Hz, 1H, CHAr<sub>cycloprop</sub>), 2.44 (dd, *J* = 9.5, 5.5 Hz, 1H, CHAr<sub>cycloprop</sub>), 2.19–2.11 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>OBn<sub>cycloprop</sub>), 1.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 166.5, 143.4, 138.3, 136.7, 129.1, 128.9, 128.5, 128.4, 127.9, 127.8, 127.6 (2C), 126.0, 72.6 (2C), 60.6, 30.5, 29.5, 25.3, 14.2. **IR** (film) 3027, 2980, 2854, 1711, 1609, 1497, 1453, 1365, 1273, 1181, 1102, 1020, 734, 697, 594 cm<sup>–1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>NaO<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 409.1765 m/z, found 409.1774 m/z.



**1-((1*R*,2*R*,3*S*)-2-(benzyloxymethyl)-3-phenylcyclopropyl)-4-fluorobenzene (113b):**

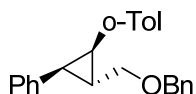
The product was prepared by General Procedure E using 182 mg of ((1*S*,2*S*,3*R*)-2-(benzyloxymethyl)-3-iodocyclopropyl)benzene (0.50 mmol) and 70  $\mu$ L of ethyl 1-fluoro-4-iodobenzene (0.60 mmol). The residue was purified by flash chromatography (Hexanes – 19:1 Hexanes/Et<sub>2</sub>O), affording the title compound (132 mg, 80%) as a pale yellow oil. **R<sub>f</sub>**: 0.25 (9:1 Hexanes/EtOAc).  $[\alpha]_D^{20} = +11$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.41–7.28 (m, 5H, Ar), 7.17–7.04 (m, 3H, Ar), 6.94–6.87 (m, 4H, Ar), 6.83–6.76 (m, 2H, Ar), 4.65 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.75 (dd,  $J = 10.4, 6.3$  Hz, 1H, CHHOBn), 3.68 (dd,  $J = 10.4, 6.6$  Hz, 1H, CHHOBn), 2.39 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H, 2xCHAr<sub>cycloprop</sub>), 2.08–1.99 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>OBn<sub>cycloprop</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  162.8, 159.5, 138.4, 137.3, 133.1, 130.4, 130.3, 128.8, 128.4, 127.8, 127.6, 125.8, 114.7, 114.4, 72.9, 72.6, 29.4, 29.0, 25.1. **IR** (film) 3343, 3030, 2873, 1602, 1497, 1202, 1029, 905, 727, 696, 648, 608 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>FNaO<sub>1</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 355.1457 m/z, found 355.1469 m/z.



**1-((1*R*,2*R*,3*S*)-2-(benzyloxymethyl)-3-phenylcyclopropyl)-3-methylbenzene (113c):**

The product was prepared by General Procedure E using 182 mg of ((1*S*,2*S*,3*R*)-2-(benzyloxymethyl)-3-iodocyclopropyl)benzene (0.50 mmol) and 77  $\mu$ L of 3-iodotoluene (0.60 mmol). The residue was purified by flash chromatography (Hexanes – 19:1 Hexanes/Et<sub>2</sub>O), affording the title compound (140 mg, 85%) as a colorless oil. The product could not be further purified from 8% of the disubstituted cyclopropane impurity. **R<sub>f</sub>**: 0.43 (9:1

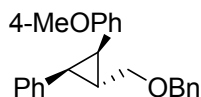
Hexanes/Et<sub>2</sub>O).  $[\alpha]_D^{20} = +9$  (c 1.09, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.50–7.42 (m, 4H, Ar), 7.41–7.32 (m, 1H, Ar), 7.25–7.11 (m, 3H, Ar), 7.10–7.02 (m, 3H, Ar), 6.98–6.93 (m, 1H, Ar), 6.89 (s (br), 1H, Ar), 6.82–6.77 (m, 1H, Ar), 4.73 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.80 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OBn), 2.52–2.43 (m, 2H, 2xCHAr<sub>cycloprop</sub>), 2.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.21–2.11 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>OBn<sub>cycloprop</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 139.0, 138.1, 137.9, 137.7, 130.4, 129.5, 128.9, 128.2, 128.1(3C), 127.0, 126.4, 126.2, 73.6, 73.0, 30.3, 30.2, 25.6, 21.8. IR (film) 3026, 2854, 1604, 1495, 1453, 1361, 1074, 1028, 908, 734, 695, 614 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI, Pos) calcd for C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>Ag<sub>1</sub>O<sub>1</sub> [M+Ag]<sup>+</sup>: 435.0873 m/z, found 435.0859 m/z.



**1-((1*R*,2*R*,3*S*)-2-(benzyloxymethyl)-3-phenylcyclopropyl)-2-methylbenzene (113d):**

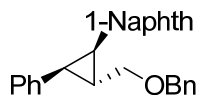
The product was prepared by General Procedure E using 182 mg of ((1*S*,2*S*,3*R*)-2-(benzyloxymethyl)-3-iodocyclopropyl)benzene (0.50 mmol) and 76 μL of 2-iodotoluene (0.60 mmol). The residue was purified by flash chromatography (Hexanes – 19:1 Hexanes/Et<sub>2</sub>O), affording the title compound (138 mg, 84%) as a colorless oil. The product could not be further purified from 9% of the disubstituted cyclopropane impurity. *R*<sub>f</sub>: 0.43 (9:1 Hexanes/ Et<sub>2</sub>O).  $[\alpha]_D^{20} = +7$  (c 1.09, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.44–7.21 (m, 6H, Ar), 7.14–6.97 (m, 6H, Ar), 6.84–6.81 (m, 2H, Ar), 4.68 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.82 (dd, *J* = 10.6, 6.4 Hz, 1H, CHHOBn), 3.74 (dd, *J* = 10.6, 6.7 Hz, 1H, CHHOBn), 2.45–2.37 (m, 2H, 2xCHAr<sub>cycloprop</sub>), 2.22–2.15 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>OBn<sub>cycloprop</sub>), 2.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 138.7, 138.4, 135.2, 129.6, 129.3, 128.5, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 126.5, 126.0, 125.5(2C), 73.3, 72.7, 30.2, 29.0, 25.1, 19.7. IR (film) 3025, 2853, 1603,

1494, 1454, 1361, 1074, 1029, 731, 695, 450  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{Ag}_1\text{O}_1$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 435.0873 m/z, found 435.0873 m/z.



**1-((1*R*,2*R*,3*S*)-2-(benzyloxymethyl)-3-phenylcyclopropyl)-4-methoxybenzene (113e):**

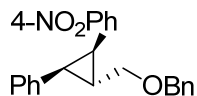
The product was prepared by General Procedure E using 182 mg of ((1*S*,2*S*,3*R*)-2-(benzyloxymethyl)-3-iodocyclopropyl)benzene (0.50 mmol) and 140 mg of 4-iodoanisole (0.60 mmol). The residue was purified by flash chromatography (Hexanes – 19:1 Hexanes/EtOAc), affording the title compound (125 mg, 73%) as a yellow oil. **R<sub>f</sub>**: 0.23 (9:1 Hexanes/ Et<sub>2</sub>O).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +13$  (c 1.12,  $\text{CHCl}_3$ ). **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.46–7.31 (m, 5H, Ar), 7.19–7.07 (m, 3H, Ar), 7.01–6.90 (m, 4H, Ar), 6.74–6.68 (m, 2H, Ar), 4.69 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.75 (dd,  $J = 6.6, 3.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 3.74 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.44–2.35 (m, 2H, 2x $\text{CHAr}_{\text{cycloprop}}$ ), 2.10–2.03 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{OBn}_{\text{cycloprop}}$ ). **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  157.8, 138.6, 137.9, 130.2, 129.5, 128.9, 128.5, 127.8, 127.7(2C), 125.7, 113.3, 73.3, 72.6, 55.2, 29.5, 29.4, 25.3. **IR** (film) 3026, 2834, 1610, 1513, 1453, 1361, 1244, 1178, 1073, 1031, 836, 735, 696, 632  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{Ag}_1\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{Ag}]^+$ : 451.0822 m/z, found 451.0808 m/z.



**1-((1*R*,2*R*,3*S*)-2-(benzyloxymethyl)-3-phenylcyclopropyl)naphthalene (113f):**

The product was prepared by General Procedure E using 182 mg of ((1*S*,2*S*,3*R*)-2-(benzyloxymethyl)-3-iodocyclopropyl)benzene (0.50 mmol) and 88  $\mu\text{L}$  of 1-

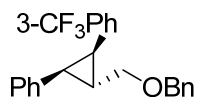
iodonaphthalene (0.60 mmol). The residue was purified by flash chromatography (Hexanes – 19:1 Hexanes/ Et<sub>2</sub>O), affording the title compound (108 mg, 59%) as a yellow oil. **R<sub>f</sub>**: 0.27 (19:1 Hexanes/ Et<sub>2</sub>O). **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = –167 (c 1.08, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.35–8.30 (m, 1H, Ar), 7.80–7.75 (m, 1H, Ar), 7.70–7.65 (m, 1H, Ar), 7.49–7.39 (m, 5H, Ar), 7.38–7.33 (m, 3H, Ar), 6.99–6.92 (m, 3H, Ar), 6.90–6.86 (m, 2H, Ar), 4.75 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.96 (dd, *J* = 10.6, 5.9 Hz, 1H, CHHOBn), 3.83 (dd, *J* = 10.6, 7.0 Hz, 1H, CHHOBn), 2.87 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H, CHAr<sub>cycloprop</sub>), 2.62 (dd, *J* = 9.5, 5.5 Hz, 1H, CHAr<sub>cycloprop</sub>), 2.43–2.35 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>OBn<sub>cycloprop</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 138.6, 138.1, 133.5, 133.3, 128.5, 128.3, 128.5, 127.8, 127.7(2C), 127.5, 127.1, 127.0, 125.6(2C), 125.5, 125.1, 124.7, 73.3, 72.8, 29.3, 29.1, 24.7. **IR** (film) 3028, 2853, 1602, 1497, 1453, 1361, 1074, 1028, 788, 774, 736, 695, 593 cm<sup>–1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>1</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 387.1719 m/z, found 387.1723 m/z.



**1-((1R,2R,3S)-2-(benzyloxymethyl)-3-phenylcyclopropyl)-4-nitrobenzene (113g):**

The product was prepared by General Procedure E using 182 mg of ((1S,2S,3R)-2-(benzyloxymethyl)-3-iodocyclopropyl)benzene (0.50 mmol) and 149 mg of 1-iodo-4-nitrobenzene (0.60 mmol). The residue was purified by flash chromatography (9:1 Hexanes/EtOAc), affording the title compound (112 mg, 62%) as an orange solid. The product was contaminated with 4% of 1-iodo-4-nitrobenzene. **R<sub>f</sub>**: 0.14 (9:1 Hexanes/ Et<sub>2</sub>O). **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = –69 (c 1.13, CHCl<sub>3</sub>). **mp**: 64–66 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.98–7.91 (m, 2H, Ar), 7.41–7.37 (m, 4H, Ar), 7.36–7.29 (m, 1H, Ar), 7.20–7.09 (m, 3H, Ar), 7.04–6.95 (m, 4H, Ar), 4.65 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.80 (dd, *J* = 10.3, 6.1 Hz, 1H, CHHOBn), 3.70 (dd, *J*

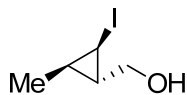
= 10.0, 6.1 Hz, 1H,  $\text{CHHOBn}$ ), 2.64 (dd,  $J = 9.5, 5.9$  Hz, 1H,  $\text{CHAr}_{\text{cycloprop}}$ ), 2.48 (dd,  $J = 9.5, 5.6$  Hz, 1H,  $\text{CHAr}_{\text{cycloprop}}$ ), 2.25–2.14 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{OBn}_{\text{cycloprop}}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  146.5, 146.1, 138.3, 136.1, 129.4, 129.2, 128.6, 128.3, 127.9, 127.8, 126.7, 123.1, 73.0, 72.4, 31.2, 29.4, 26.1. **IR** (film) 3028, 2854, 1597, 1513, 1453, 1341, 1108, 1075, 856, 733, 698, 596  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (APCI, Neg) calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_1\text{O}_3$   $[\text{M}]^-$ : 359.1527 m/z, found 359.1517 m/z.



**1-((1*R*,2*R*,3*S*)-2-(benzyloxymethyl)-3-phenylcyclopropyl)-3-(trifluoromethyl)benzene (113h):**

The product was prepared by General Procedure E using 182 mg of ((1*S*,2*S*,3*R*)-2-(benzyloxymethyl)-3-iodocyclopropyl)benzene (0.50 mmol) and 88  $\mu\text{L}$  of 4-iodobenzotrifluoride (0.60 mmol). The residue was purified by flash chromatography (Hexanes – 19:1 Hexanes/  $\text{Et}_2\text{O}$ ), affording the title compound (98 mg, 51%) as red oil. **R<sub>f</sub>**: 0.36 (9:1 Hexanes/  $\text{Et}_2\text{O}$ ).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5$  (c 1.07,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.44–7.29 (m, 6H, Ar), 7.23–7.03 (m, 6H, Ar), 7.00–6.94 (m, 2H, Ar), 4.67 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.76 (ddd,  $J = 16.3, 10.3, 6.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 2.54 (dd,  $J = 9.5, 5.8$  Hz, 1H,  $\text{CHAr}_{\text{cycloprop}}$ ), 2.45 (dd,  $J = 9.5, 5.6$  Hz, 1H,  $\text{CHAr}_{\text{cycloprop}}$ ), 2.19–2.10 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{OBn}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  139.0, 138.5, 136.7, 132.1, 130.3, 129.9, 129.2, 128.6, 128.2, 128.1, 127.8, 126.3, 125.7, 122.6, 72.9, 72.8, 30.2, 29.3, 25.3. **IR** (film) 3028, 2856, 1603, 1495, 1453, 1325, 1161, 1119, 1072, 908, 800, 740, 696, 655  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{Ag}_1\text{F}_3\text{O}_1$   $[\text{M}+\text{Ag}]^+$ : 489.0590 m/z, found 489.0577 m/z.

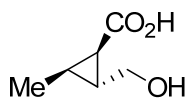
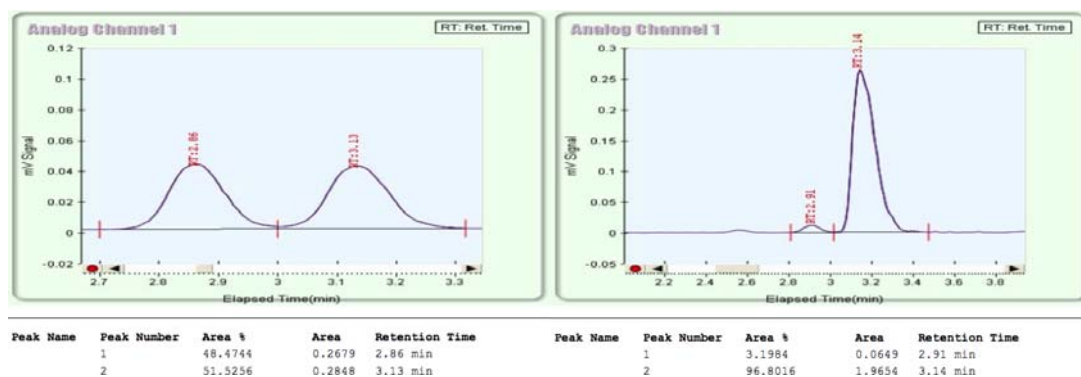




**((1*S*,2*R*,3*R*)-2-iodo-3-methylcyclopropyl)methanol (118):**

To a stirred suspension of iodoform (44.2 g, 112.2 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 mL) was added diethylzinc (5.75 mL, 56.1 mmol) at room temperature (reaction flask immersed into an ambient temperature water bath) over 5 min. The yellow suspension was stirred at room temperature for 10 min, after which a solution of *E*-crotyl alcohol (2.2 mL, 25.5 mmol) and dioxaborolane **3** (7.59 g, 28.1 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) was added at room temperature. The reaction flask was removed from the water bath and wrapped in aluminum foil so as to exclude light. The yellow suspension was allowed to stir at room temperature for 24 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (250 mL). The mixture was transferred into a separatory funnel and the reaction flask was rinsed with Et<sub>2</sub>O (250 mL). The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 50 mL). The combined organic layers were transferred into an Erlenmeyer flask, and a solution containing 150 mL of 2 N aqueous NaOH and 25 mL of 30% aqueous H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> was added in one portion. The resulting biphasic solution was vigorously stirred for 5 min, after which the two layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 25 mL) and the combined organic layers were washed with 10% aqueous HCl (250 mL). The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 25 mL) and the combined organic layers were successively washed with saturated aqueous Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (250 mL), saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (250 mL) and brine (250 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (3:1 DCM/Hexanes – 15:4:1 DCM/Hexanes/Et<sub>2</sub>O), affording the title compound (3.38 g, 63%) as a red oil. The diastereomeric ratio (5:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product.

Enantiomeric excess (94% ee) was determined by chiral SFC analysis (Chiralcel AD-H 25 cm, 7% MeOH, 4 mL/min, 40.0 °C, 150 psi,  $t_r$  (minor) 2.9 min,  $t_r$  (major) 3.1 min).  $R_f$ : 0.17 (7:3 Hexanes/Et<sub>2</sub>O).  $[\alpha]_D^{20} = -56$  (c 0.98, CHCl<sub>3</sub>).  $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  3.56 (dd,  $J = 11.6, 6.4$  Hz, 1H, *CHHOH*), 3.44 (dd,  $J = 11.4, 6.7$  Hz, 1H, *CHHOH*), 2.83 (s (br), 1H, *OH*), 2.51 (dd,  $J = 7.7, 4.3$  Hz, 1H, *CH*<sub>cycloprop</sub>), 1.13 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H, *CH*<sub>3</sub>), 1.09–0.98 (m, 1H, *CH*<sub>cycloprop</sub>), 0.59–0.44 (m, 1H, *CH*<sub>cycloprop</sub>).  $^{13}\text{C NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  64.9, 32.4, 19.5, 15.4, -2.4. **IR** (film) 3318, 2925, 1445, 1381, 1212, 1062, 1019, 917, 629 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>I<sub>1</sub>[7Li]O<sub>1</sub> [M+Li]<sup>+</sup>: 218.9853 m/z, found 218.9858 m/z.



**(1*R*,2*R*,3*R*)-2-(hydroxymethyl)-3-methylcyclopropanecarboxylic acid (119):**

To a stirred solution of *tert*-butyllithium (9.9 mL, 16.5 mmol, 1.67 M in pentane) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (20.0 mL) was added a solution of ((1*S*,2*R*,3*R*)-2-iodo-3-methylcyclopropyl)methanol (137 mg, 5.0 mmol) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (10.0 mL) at -78 °C. The pale yellow solution was stirred at -78 °C for 20 min, after which CO<sub>2</sub> was bubbled in the reaction mixture at -78 °C for 30 min. The reaction was left to stir under 1 atm of CO<sub>2</sub> and was allowed to progressively warm up to room temperature over 16 h with stirring. The

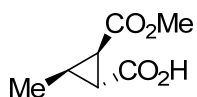
reaction was quenched at 0 °C with an anhydrous solution of HCl (7.5 mL, 50.0 mmol, 6.68 M in dioxane). The reaction mixture was brought to room temperature and concentrated. The residue was directly charged onto a flash chromatography column and was purified by flash chromatography (38:1:1 DCM/MeOH/AcOH), affording the title compound (425 mg, 65%) as a yellow oil. **R<sub>f</sub>**: 0.23 (9:1 DCM/MeOH).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -9$  (c 1.09, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 3.65 (dd, *J* = 11.3, 4.6 Hz, 1H, CHHOH), 3.50 (dd, *J* = 11.0, 5.7 Hz, 1H, CHHOH), 1.70–1.62 (m, 2H, 2xCH<sub>cycloprop</sub>), 1.43–1.33 (m, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>), 1.27 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 177.7, 64.5, 30.9, 24.0, 21.9, 11.7. **IR** (film) 3250, 2394, 1688, 1410, 1294, 1194, 1059, 1020, 910, 730, 649 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>[7Li]O<sub>3</sub> [M+Li]<sup>+</sup>: 137.0785 m/z, found 137.0779 m/z.



**(1*R*,2*R*,3*R*)-methyl 2-(hydroxymethyl)-3-methylcyclopropanecarboxylate (120):**

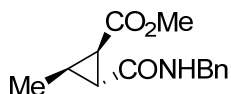
Thionyl chloride (0.38 mL, 5.26 mmol) was added dropwise to cooled (0 °C) MeOH (20 mL). The mixture was stirred at 0 °C for 15 min after which a solution of (1*R*,2*R*,3*R*)-2-(hydroxymethyl)-3-methylcyclopropanecarboxylic acid in MeOH (5.0 mL) was added. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred at room temperature overnight. The solution was then concentrated and the crude material was concentrated from toluene (3 x 20 mL), affording the title compound (270 mg, 89%) as a red oil. **R<sub>f</sub>**: 0.40 (9:1 DCM/MeOH).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10$  (c 1.05, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 3.66 (s, 3H, C(O)OCH<sub>3</sub>), 3.58 (dd, *J* = 11.7, 5.7 Hz, 1H, CHHOH), 3.45 (dd, *J* = 11.7, 6.4 Hz, 1H, CHHOH), 2.23 (s (br), 1H, OH), 1.64–1.53 (m, 2H, 2xCH<sub>cycloprop</sub>), 1.32–1.21 (m, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>), 1.20 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 172.7, 64.7,

51.7, 30.5, 23.7, 21.0, 11.8. **IR** (film) 3433, 2953, 1724, 1439, 1363, 1172, 1020, 979, 884, 689  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_7\text{H}_{12}[\text{7Li}]\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{Li}]^+$ : 151.0941  $m/z$ , found 151.0935  $m/z$ .



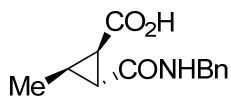
**(1R,2R,3R)-2-(methoxycarbonyl)-3-methylcyclopropanecarboxylic acid (121):**

To a solution of (1R,2R,3R)-methyl 2-(hydroxymethyl)-3-methylcyclopropanecarboxylate (213 mg, 1.48 mmol) in MeCN (4.1 mL),  $\text{CCl}_4$  (4.1 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (6.3 mL) was added  $\text{NaIO}_4$  (1.27 g, 5.92 mmol) as a solid in one portion, at room temperature.  $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  (9.2 mg, 0.044 mmol) was then added as a solid in one portion and the reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was diluted with DCM (10 mL) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 10 mL) and the combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$  and then concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography (16:3:1 Hexanes/EtOAc/AcOH), affording the title compound (217 mg, 93%) as a colorless oil. **R<sub>f</sub>**: 0.40 (9:1 DCM/MeOH).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -102$  (c 1.11,  $\text{CHCl}_3$ ). **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  3.71 (s, 3H,  $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ), 2.33 (dd,  $J = 9.9, 4.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$ ), 2.08 (app. t,  $J = 5.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$ ), 1.92–1.81 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$ ), 1.26 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ). **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  178.5, 170.6, 52.4, 28.8, 28.6, 24.8, 11.5. **IR** (film) 3100, 2956, 1695, 1436, 1363, 1307, 1175, 1134, 913, 815, 646, 513  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (APCI, Neg) calcd for  $\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_4$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ : 157.0506  $m/z$ , found 157.0500  $m/z$ .



**(1*R*,2*R*,3*R*)-methyl 2-(benzylcarbamoyl)-3-methylcyclopropanecarboxylate (122):**

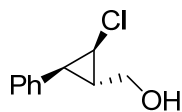
A solution of (1*R*,2*R*,3*R*)-2-(methoxycarbonyl)-3-methylcyclopropanecarboxylic acid (131 mg, 0.83 mmol), EDC hydrochloride (238 mg, 1.24 mmol), DMAP (151 mg, 1.24 mmol) and benzylamine (0.14 mL, 1.24 mmol) was stirred at room temperature for 16 h. EtOAc (20 mL) and H<sub>2</sub>O (20 mL) were added and the layers were separated. The organic layer was washed with 10% wt/wt aqueous NH<sub>4</sub>Cl (20 mL), saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (20 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated. The crude product was dried under reduced pressure affording the title compound (226 mg, quant.) as a tan solid. *R<sub>f</sub>*: 0.50 (19:1 DCM/MeOH).  $[\alpha]_D^{20} = -52$  (c 1.03, CHCl<sub>3</sub>). *mp*: 78–80°C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.38–7.25 (m, 5H, Ph), 6.50 (s (br), 1H, NH), 4.50–4.36 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>N), 3.63 (s, 3H, C(O)OCH<sub>3</sub>), 2.32 (dd, *J* = 9.5, 4.8 Hz, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>), 1.96–1.91 (m, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>), 1.90–1.83 (m, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>), 1.24 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 171.6, 170.5, 138.2, 128.8, 128.0, 127.6, 51.9, 44.0, 30.5, 27.1, 22.9, 11.2. IR (film) 3293, 2945, 1721, 1633, 1543, 1443, 1386, 1359, 1320, 1197, 1175, 1133, 1114, 1071, 1022, 866, 749, 696, 518 cm<sup>-1</sup>. HRMS (APCI, Pos) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 248.1281 m/z, found 248.1275 m/z.



**(1*R*,2*R*,3*R*)-2-(benzylcarbamoyl)-3-methylcyclopropanecarboxylic acid (123):**

To a solution of (1*R*,2*R*,3*R*)-methyl 2-(benzylcarbamoyl)-3-methylcyclopropanecarboxylate (124 mg, 0.50 mmol) in MeOH (1.25 mL) and THF (1.25 mL) was added LiOH·H<sub>2</sub>O (84 mg, 2.00 mmol), followed by H<sub>2</sub>O (1.75 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h. Toluene (50 mL) was added and the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (18:1:1 DCM/MeOH/AcOH), affording the title compound (112 mg, 96%) as a white solid. **R<sub>f</sub>**: 0.40 (9:1 DCM/MeOH). **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = −70 (c 1.05, CH<sub>3</sub>OH). **mp**: 136–139°C. **<sup>1</sup>H NMR** (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 7.35–7.20 (m, 5H, Ph), 4.36 (s, 2 H, PhCH<sub>2</sub>N), 2.16 (dd, *J* = 9.5, 4.3 Hz, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>), 2.05 (app. t, *J* = 4.5 Hz, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>), 1.84–1.69 (m, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>), 1.24 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): δ 172.1, 171.4, 138.1, 127.8, 126.8, 126.5, 42.6, 29.2, 26.3, 21.6, 9.7. **IR** (film) 3031, 2934, 2445, 1699, 1628, 1454, 1424, 1204, 1067, 867, 738, 699, 643 cm<sup>−1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 234.1125 m/z, found 234.1126 m/z.

**General Procedure F**

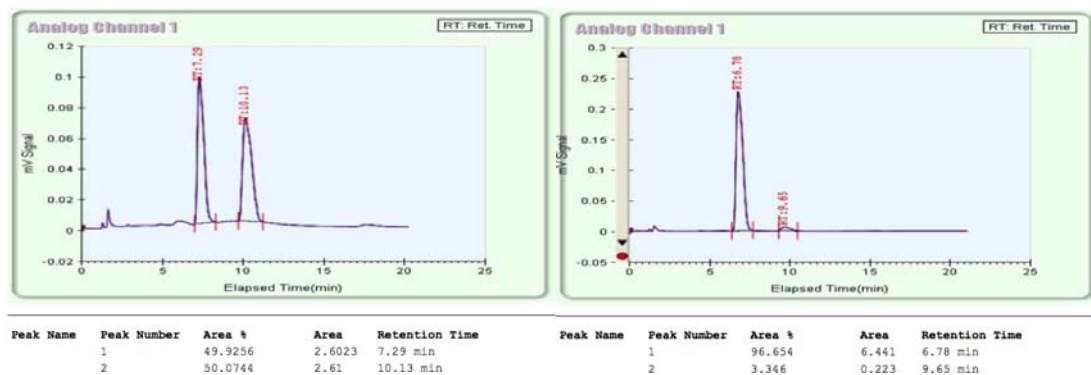


**((1*S*,2*R*,3*S*)-2-chloro-3-phenylcyclopropyl)methanol (131a):**

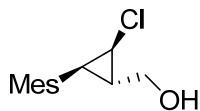
To a stirred solution of chlorodiiodomethane (665 mg, 2.2 mmol) in anhydrous DCM (3.5 mL) was added diethylzinc (0.11 mL, 1.1 mmol) at −78 °C. The reaction mixture was stirred at −78 °C for 10 min, after which a solution of cinnamyl alcohol (67 mg, 0.5 mmol)

and dioxaborolane *ent*-**11** (149 mg, 0.55 mmol) in anhydrous DCM (1.0 mL) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to reach  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  (cryostat bath) and was stirred at this temperature for 16 h in darkness. The reaction was quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL). The mixture was transferred into a separatory funnel and the reaction flask was rinsed with  $\text{Et}_2\text{O}$  (30 mL). The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 5 mL). The combined organic layers were transferred into an Erlenmeyer flask, and a solution containing 17 mL of 2 N aqueous  $\text{NaOH}$  and 3 mL of 30% aqueous  $\text{H}_2\text{O}_2$  was added in one portion. The resulting biphasic solution was vigorously stirred for 5 min, after which the two layers were separated. The aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 5 mL) and the combined organic layers were washed with 10% aqueous  $\text{HCl}$  (20 mL). The aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 5 mL) and the combined organic layers were successively washed with saturated aqueous  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (20 mL), saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL) and brine (20 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (4:1 Hexanes/ $\text{EtOAc}$  – 3:2 Hexanes/ $\text{EtOAc}$ ), affording the title compound (71 mg, 78%) as a colorless oil. The diastereomeric ratio ( $\geq 20:1$ ) was determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude product. Enantiomeric excess (93% ee) was determined by chiral SFC analysis (Chiralcel OD-H 25 cm, 10% *i*-PrOH, 3 mL/min,  $30.0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 150 psi,  $t_r$  (minor) 9.7 min,  $t_r$  (major) 6.8 min). The racemic compound was prepared using an analogous protocol using racemic dioxaborolane.  $R_f$ : 0.13 (7:3 Hexanes/ $\text{Et}_2\text{O}$ ).  $[\alpha]_D^{20} = +54$  (c 0.99,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.40–7.25 (m, 5H, Ph), 3.83 (dd,  $J = 11.3$ , 5.9 Hz, 1H,  $\text{CHHOH}$ ), 3.76 (dd,  $J = 11.3$ , 6.6 Hz, 1H,  $\text{CHHOH}$ ), 3.36 (dd,  $J = 8.1$ , 4.0 Hz, 1H,  $\text{CHCl}_{\text{cycloprop}}$ ), 2.37 (app. t,  $J = 7.0$  Hz, 1H,  $\text{CHPh}_{\text{cycloprop}}$ ), 1.96–1.89 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{OH}_{\text{cycloprop}}$ ), 1.71 (s (br), 1H, OH).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  135.4, 129.3,

128.2, 127.0, 63.6, 37.7, 29.8, 27.6. **IR** (film) 3341, 3031, 2876, 1602, 1498, 1452, 1421, 1269, 1031, 744, 695, 605  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{AgClO}_1$   $[\text{M}+\text{Ag}]^+$ : 288.9544  $m/z$ , found 288.9539  $m/z$ .



## General Procedure G

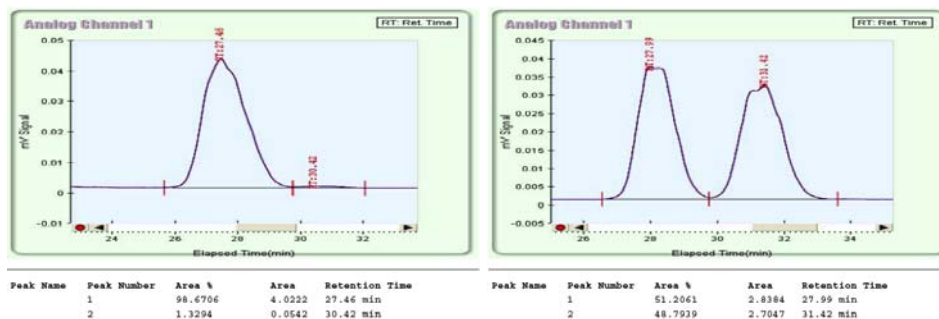


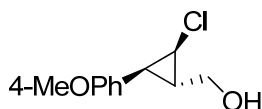
### ((1S,2R,3S)-2-chloro-3-mesitylcyclopropyl)methanol (131b):

To a stirred solution of chlorodiiodomethane (665 mg, 2.2 mmol) in anhydrous DCM (1.25 mL) was added diethylzinc (0.11 mL, 1.1 mmol) at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The reaction mixture was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 10 min, after which a solution of (*E*)-3-mesitylprop-2-en-1-ol (88 mg, 0.5 mmol) and dioxaborolane *ent*-**11** (149 mg, 0.55 mmol) in anhydrous DCM (1.0 mL) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to reach  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  (cryostat bath) and was stirred at this temperature for 24 h in darkness. The reaction was quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL). The mixture was transferred into a separatory funnel and the reaction flask was rinsed with  $\text{Et}_2\text{O}$  (30 mL). The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 5 mL). The combined organic layers were transferred into an Erlenmeyer flask, and a solution containing 17 mL of 2 N aqueous



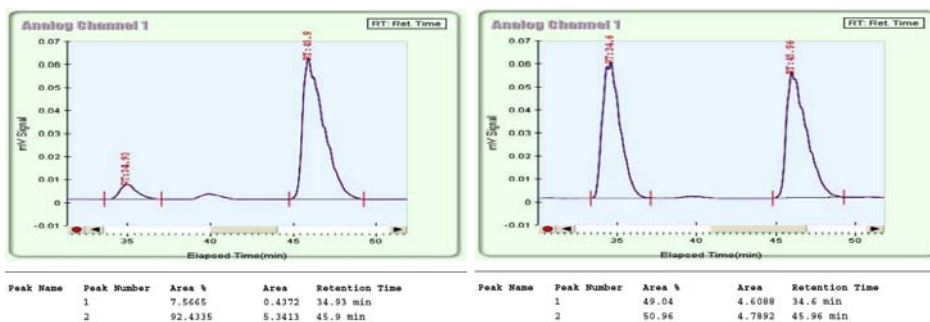
NaOH and 3 mL of 30% aqueous H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> was added in one portion. The resulting biphasic solution was vigorously stirred for 5 min, after which the two layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 5 mL) and the combined organic layers were washed with 10% aqueous HCl (20 mL). The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 5 mL) and the combined organic layers were successively washed with saturated aqueous Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (20 mL), saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) and brine (20 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (4:1 Hexanes/EtOAc – 3:2 Hexanes/EtOAc), affording the title compound (62 mg, 55%) as a white solid. The diastereomeric ratio ( $\geq 20:1$ ) was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product. Enantiomeric excess (97% ee) was determined by chiral SFC analysis (Chiralpak AD-H 25 cm, 2% *i*-PrOH, 3 mL/min, 30.0 °C, 150 psi, *t<sub>r</sub>* (minor) 30.4 min, *t<sub>r</sub>* (major) 27.5 min). **R<sub>f</sub>**: 0.38 (3:2 Et<sub>2</sub>O/Hexanes). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +133 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>). **mp**: 122–124 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  6.90 (m, 2H, Ar), 4.04 (dd, *J* = 11.5, 5.1 Hz, 1H, CHHOH), 3.72 (dd, *J* = 11.5, 6.8 Hz, 1H, CHHOH), 3.40 (dd, *J* = 7.3, 3.7 Hz, 1H, CHCl<sub>cycloprop</sub>), 2.39 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 2.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.08 (app. t, *J* = 7.6 Hz, 1H, CHAr<sub>cycloprop</sub>), 1.89 (s (br), 1H, OH), 1.83–1.73 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>OH<sub>cycloprop</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  138.9, 136.5, 129.4, 129.2, 63.5, 37.3, 32.2, 24.3, 21.0, 20.8. **IR** (film) 3365, 2956, 2920, 2866, 1729, 1445, 1270, 1025, 852, 595 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>1</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>1</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 247.0860 m/z, found 247.0855 m/z.

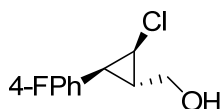




**((1*S*,2*R*,3*S*)-2-chloro-3-(4-methoxyphenyl)cyclopropyl)methanol (131c):**

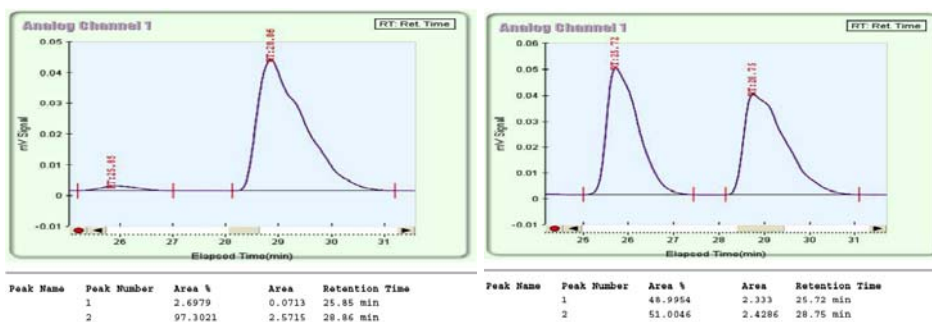
The product was prepared by General Procedure G using 82 mg of (*E*)-3-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-ol (0.50 mmol). The crude product was purified by flash chromatography (1:1 Et<sub>2</sub>O/Hexanes – 3:2 Et<sub>2</sub>O/Hexanes), affording the title compound (78 mg, 73%) as a colorless oil. The diastereomeric ratio (10:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product. Enantiomeric excess (85% ee) was determined by chiral SFC analysis (Chiralpak AD-H 25 cm, 3% *i*-PrOH, 3 mL/min, 30.0 °C, 150 psi, *t<sub>r</sub>* (minor) 34.9 min, *t<sub>r</sub>* (major) 45.9 min). *R<sub>f</sub>*: 0.27 (3:2 Et<sub>2</sub>O/Hexanes). [*α*]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +50 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.20–7.14 (m, 2H, Ar), 6.92–6.85 (m, 2H, Ar), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.72 (ddd, *J* = 24.0, 11.5, 6.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.27 (dd, *J* = 7.8, 3.9 Hz, 1H, CHCl<sub>cycloprop</sub>), 2.26 (app. t, *J* = 7.3 Hz, 1H, CHAr<sub>cycloprop</sub>), 1.86–1.76 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>OH<sub>cycloprop</sub>), 1.71 (s (br), 1H, OH). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 158.6, 130.3, 127.4, 113.6, 63.5, 55.3, 37.7, 29.7, 26.8. IR (film) 3373, 2935, 2836, 1612, 1514, 1463, 1440, 1244, 1179, 1029, 833, 730, 579 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI, Pos) calcd for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>Ag<sub>1</sub>Cl<sub>1</sub>O<sub>2</sub> [M+Ag]<sup>+</sup>: 318.9650 *m/z*, found 318.9645 *m/z*.

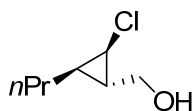




**((1*S*,2*R*,3*S*)-2-chloro-3-(4-fluorophenyl)cyclopropyl)methanol (131d):**

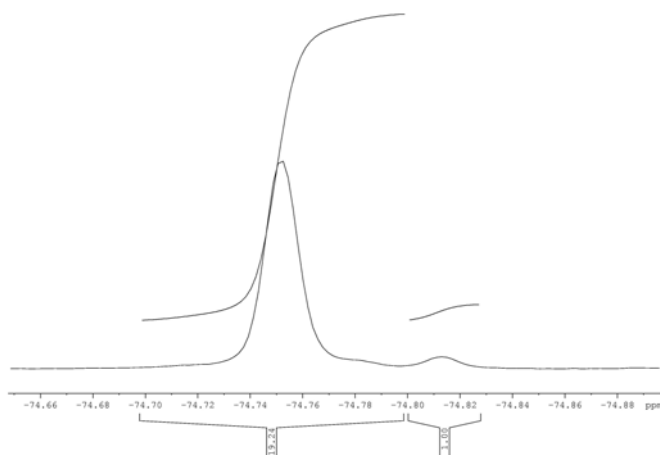
The product was prepared by General Procedure G using 76 mg of (*E*)-3-(4-fluorophenyl)prop-2-en-1-ol (0.50 mmol). The crude product was purified by flash chromatography (3:2 Hexanes/Et<sub>2</sub>O – 1:1 Hexanes/Et<sub>2</sub>O), affording the title compound (73 mg, 73%) as a colorless oil. The diastereomeric ratio ( $\geq 20:1$ ) was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product. Enantiomeric excess (95% ee) was determined by chiral SFC analysis (Chiralpak AD-H 25 cm, 2% *i*-PrOH, 3 mL/min, 30.0 °C, 150 psi, *t<sub>r</sub>* (minor) 25.9 min, *t<sub>r</sub>* (major) 28.9 min). *R<sub>f</sub>*: 0.27 (3:2 Et<sub>2</sub>O/Hexanes). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +48 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  7.25–7.17 (m, 2H, Ar), 7.07–6.97 (m, 2H, Ar), 3.77 (ddd, *J* = 17.4, 11.5, 6.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.31 (dd, *J* = 7.8, 3.9 Hz, 1H, CHCl<sub>cycloprop</sub>), 2.32 (app. t, *J* = 7.3 Hz, 1H, CHAr<sub>cycloprop</sub>), 1.87–1.77 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>OH), 1.63 (s (br), 1H, OH). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  163.6, 160.4, 131.2 (2), 130.9, 130.8, 115.3, 115.0, 63.4, 37.4, 30.0, 26.8. IR (film) 3335, 2878, 1606, 1512, 1405, 1227, 1030, 838, 816, 710, 573 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI, Pos) calcd for C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>Ag<sub>1</sub>Cl<sub>1</sub> F<sub>1</sub>O<sub>1</sub> [M+Ag]<sup>+</sup>: 306.9450 *m/z*, found 306.9442 *m/z*.

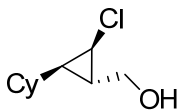




**((1*S*,2*R*,3*R*)-2-chloro-3-propylcyclopropyl)methanol (131e):**

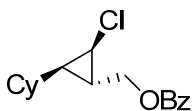
The product was prepared by General Procedure G using 50 mg of (*E*)-hex-2-en-1-ol (0.50 mmol). The crude product was purified by flash chromatography (3:2 Hexanes/Et<sub>2</sub>O – 1:1 Hexanes/Et<sub>2</sub>O), affording the title compound (54 mg, 73%) as a pale yellow oil. The diastereomeric ratio ( $\geq 20:1$ ) was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product. Enantiomeric excess (90% ee) was determined by <sup>19</sup>F NMR of the corresponding Mosher ester. **R<sub>f</sub>**: 0.42 (3:2 Et<sub>2</sub>O/Hexanes). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –3 (c 0.86, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  3.58 (dd, *J* = 11.5, 6.4 Hz, 1H, CHHOH), 3.49 (dd, *J* = 11.5, 6.8 Hz, 1H, CHHOH), 3.03 (dd, *J* = 7.6, 3.4 Hz, 1H, CHCl<sub>cycloprop</sub>), 1.87 (s (br), 1H, OH), 1.61–1.36 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.14–1.04 (m, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>), 1.01–0.88 (m, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>), 0.94 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  64.1, 37.3, 30.4, 30.3, 22.5, 22.4, 14.0. **IR** (film) 3319, 2958, 2931, 2872, 1463, 1269, 1030, 714 cm<sup>–1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>ClLiO<sub>1</sub> [M+<sup>7</sup>Li]<sup>+</sup>: 155.0810 m/z, found 155.0806 m/z.





**((1*S*,2*R*,3*R*)-2-chloro-3-cyclohexylcyclopropyl)methanol (**131f**):**

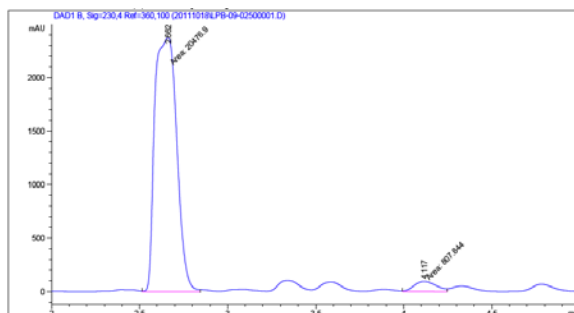
The product was prepared by General Procedure G using 70 mg of (*E*)-3-cyclohexylprop-2-en-1-ol (0.50 mmol). The crude product was purified by flash chromatography (3:2 Hexanes/Et<sub>2</sub>O), affording the title compound (52 mg, 55%) as a colorless oil. The diastereomeric ratio ( $\geq 20:1$ ) was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product. Enantiomeric excess was determined for the corresponding benzoylated product **131f'**. **R<sub>f</sub>**: 0.42 (3:2 Et<sub>2</sub>O/Hexanes). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +31 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  3.50 (ddd, *J* = 18.3, 11.7, 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.04 (dd, *J* = 7.6, 3.4 Hz, 1H, CHCl<sub>cycloprop</sub>), 1.96–1.84 (m, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>), 1.83–1.57 (m, 5H, cyclohex), 1.34–0.95 (m, 6H, cyclohex), 0.75–0.64 (m, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  64.3, 37.5, 37.0, 32.9, 32.7, 29.6, 29.0, 26.4, 26.3, 25.9. **IR** (film) 3334, 2921, 2849, 1448, 1270, 1115, 1033, 713 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>ClLiO<sub>1</sub> [M+Li]<sup>+</sup>: 194.1114 m/z, found 194.1107 m/z.



**((1*S*,2*R*,3*R*)-2-chloro-3-cyclohexylcyclopropyl)methyl benzoate (**131f'**):**

To a solution of ((1*S*,2*R*,3*R*)-2-chloro-3-cyclohexylcyclopropyl)methanol (32 mg, 0.17 mmol) in DCM (0.20 mL) was added triethylamine (36  $\mu$ L, 0.26 mmol) and benzoyl chloride (30  $\mu$ L, 0.26 mmol), followed by the addition of DMAP (2.1 mg, 0.017 mmol) as a solid in one portion at 0 °C. The reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred at that temperature for 1 h. The reaction mixture was quenched with saturated

aqueous NaHCO<sub>3</sub>, (5 mL) and extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and then concentrated. The residue was purified by flash chromatography (19:1 Hexanes/EtOAc), affording the title compound (49 mg, 98%) as a colorless oil. Enantiomeric excess (92% ee) was determined by chiral SFC analysis (Chiralpak AD-H 25 cm, 5% MeOH, 3 mL/min, 25.0 °C, 150 psi, *t<sub>r</sub>* (minor) 4.1 min, *t<sub>r</sub>* (major) 2.7 min). **R<sub>f</sub>**: 0.24 (19:1 Hexanes/Et<sub>2</sub>O). **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +6 (c 1.01, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8.07–8.01 (m, 2H, Ph), 7.62–7.53 (m, 1H, Ph), 7.49–7.41 (m, 2H, Ph), 4.30 (dd, *J* = 11.7, 6.8 Hz, 1H, *CHHOBz*), 4.12 (dd, *J* = 11.7, 7.6 Hz, 1H, *CHHOBz*), 3.17 (dd, *J* = 7.8, 3.4 Hz, 1H, *CHCl<sub>cycloprop</sub>*), 2.00–1.86 (m, 1H, *CH<sub>cycloprop</sub>*), 1.82–1.60 (m, 5H, cyclohex), 1.40–1.02 (m, 6H, cyclohex), 0.94–0.82 (m, 1H, *CH<sub>cycloprop</sub>*). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 166.6, 133.2, 130.2, 129.7, 128.5, 60.3, 37.5, 37.4, 32.6 (2C), 29.7, 26.4, 26.3 (2C), 25.9. **IR** (film) 2961, 2925, 2852, 1716, 1450, 1260, 1215, 1095, 1012, 802, 751, 712, 668 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>1</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>2</sub> [*M*+Na]<sup>+</sup>: 315.1122 *m/z*, found 315.1124 *m/z*.

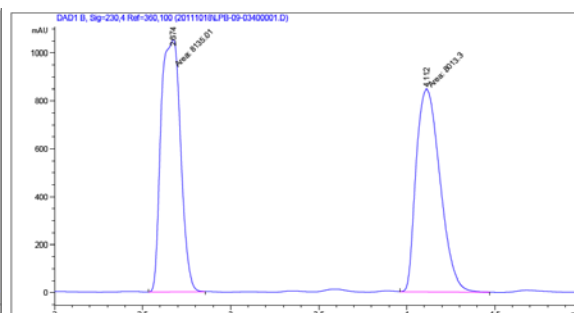


Area Percent Report

Sorted By : Signal  
Multiplier: : 1.0000  
Dilution: : 1.0000  
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: DAD1 B, Sig=230,4 Ref=360,100

| Peak # | RetTime [min] | Type | Width [min] | Area [mAU*s] | Height [mAU] | Area %  |
|--------|---------------|------|-------------|--------------|--------------|---------|
| 1      | 2.662         | MF   | 0.1436      | 2.04769e4    | 2376.35718   | 96.2046 |
| 2      | 4.117         | MF   | 0.1469      | 807.84442    | 91.64536     | 3.7954  |

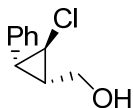


Area Percent Report

Sorted By : Signal  
Multiplier: : 1.0000  
Dilution: : 1.0000  
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

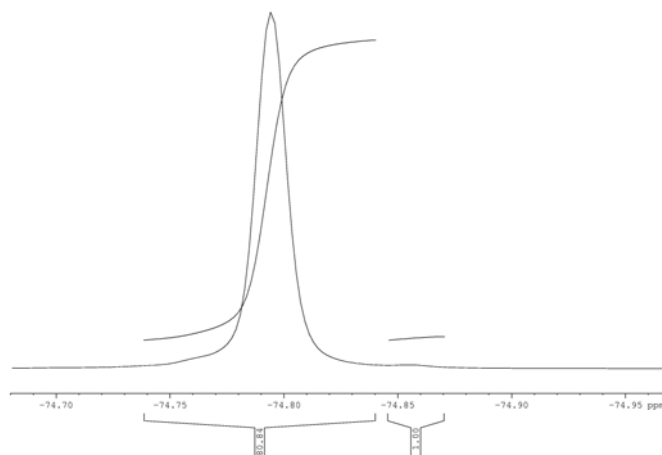
Signal 1: DAD1 B, Sig=230,4 Ref=360,100

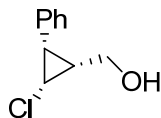
| Peak # | RetTime [min] | Type | Width [min] | Area [mAU*s] | Height [mAU] | Area %  |
|--------|---------------|------|-------------|--------------|--------------|---------|
| 1      | 2.674         | MM   | 0.1286      | 8135.01465   | 1054.46301   | 50.3769 |
| 2      | 4.112         | MM   | 0.1578      | 8013.29590   | 846.36224    | 49.6231 |



**((1*S*,2*R*,3*R*)-2-chloro-3-phenylcyclopropyl)methanol (131g):**

The product was prepared by General Procedure F using 67 mg of (*Z*)-3-phenylprop-2-en-1-ol (0.50 mmol). The crude product was purified by flash chromatography (7:3 Hexanes/Et<sub>2</sub>O – 3:2 Hexanes/Et<sub>2</sub>O), affording the title compound (42 mg, 46%) as a colorless oil. The diastereomeric ratio (1:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product. Enantiomeric excess (98% ee) was determined by <sup>19</sup>F NMR of the corresponding Mosher ester. **R<sub>f</sub>**: 0.39 (1:1 Hexanes/Et<sub>2</sub>O). [**α**]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +114 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.37–7.15 (m, 5H, Ph), 3.51 (dd, *J* = 11.8, 6.7 Hz, 1H, CHHOH), 3.43–3.34 (m, 2H, CHHOH + CHCl<sub>cycloprop</sub>), 2.67 (dd, *J* = 10.3, 4.1 Hz, 1H, CHPh<sub>cycloprop</sub>), 1.95–1.84 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>OH<sub>cycloprop</sub>), 1.29 (s (br), 1H, OH). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 135.3, 128.8, 128.6, 127.2, 60.4, 35.0, 31.7(2C). **IR** (film) 3019, 1705, 1608, 1490, 1438, 1255, 1215, 1040, 748, 667 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>ClLiO<sub>1</sub> [M+Li]<sup>+</sup>: 188.0644 m/z, found 188.0654 m/z.

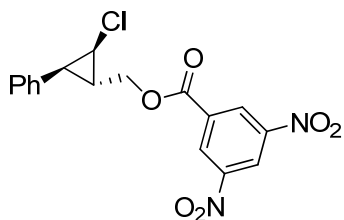
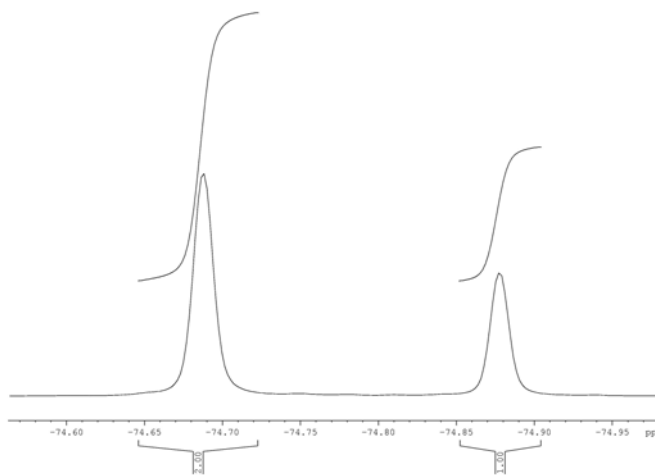




**((1R,2R,3S)-2-chloro-3-phenylcyclopropyl)methanol (131g'):**

The product was prepared by General Procedure F using 67 mg of (*Z*)-3-phenylprop-2-en-1-ol (0.50 mmol). The crude product was purified by flash chromatography (7:3 Hexanes/Et<sub>2</sub>O – 3:2 Hexanes/Et<sub>2</sub>O), affording the title compound (35 mg, 38%) as a colorless oil. The diastereomeric ratio (1:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product. Enantiomeric excess (33% ee) was determined by <sup>19</sup>F NMR of the corresponding Mosher ester. **R<sub>f</sub>**: 0.26 (1:1 Hexanes/Et<sub>2</sub>O). [**α**]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +0.34 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.37–7.18 (m, 5H, Ph), 3.93 (dd, *J* = 12.0, 5.8 Hz, 1H, CHCl<sub>cycloprop</sub>), 3.64–3.52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.49 (dd, *J* = 10.1, 7.5 Hz, 1H, CHPh<sub>cycloprop</sub>), 1.85–1.71 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>OH<sub>cycloprop</sub>), 1.63 (s (br), 1H, OH). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 133.5, 131.0, 128.4, 127.1, 60.3, 36.7, 25.0, 23.0. **IR** (film) 3019, 1261, 1214, 1018, 748, 668 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>AgClO<sub>1</sub> [M+Ag]<sup>+</sup>: 288.9544 m/z, found 288.9546 m/z.

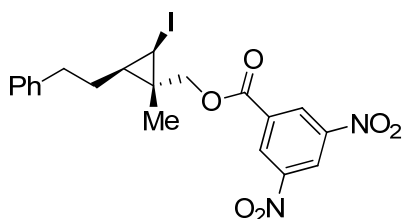




**((1*S*,2*R*,3*S*)-2-chloro-3-phenylcyclopropyl)methyl 3,5-dinitrobenzoate (3,5-(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Bz-131a):**

To a solution of ((1*S*,2*R*,3*S*)-2-chloro-3-phenylcyclopropyl)methanol (18 mg, 0.11 mmol) and 3,5-dinitrobenzoyl chloride (23 mg, 0.10 mmol) in DCM (1 mL) was added DMAP (13 mg, 0.11 mmol) as a solid in one portion at 0 °C. The reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred at that temperature for 16 h. The reaction mixture was concentrated and the residue was purified by flash chromatography (9:1 Hexanes/EtOAc), affording the title compound (24 mg, 64%) as a white solid. Single crystals were obtained by recrystallization from toluene/hexanes **R<sub>f</sub>**: 0.25 (7:3 Hexanes/Et<sub>2</sub>O). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +23 (c 1.08, CHCl<sub>3</sub>). **mp**: 98-100°C. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  9.29–9.26 (m, 1H, Ar), 9.23–9.21 (m, 2H, Ar), 7.41–7.27 (m, 5H, Ph), 4.58 (ddd, *J* = 19.1, 12.0, 7.4 Hz, 2H,

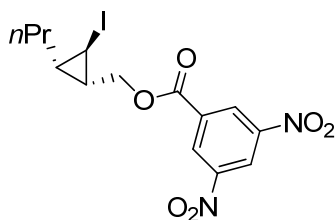
$\text{CH}_2\text{OC(O)Ar}$ ), 3.49 (dd,  $J = 7.8, 3.5$  Hz, 1H,  $\text{CHCl}_{\text{cycloprop}}$ ), 2.53 (app. t,  $J = 7.1$  Hz, 1H,  $\text{CHPh}_{\text{cycloprop}}$ ), 2.23–2.14 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{OC(O)Ar}_{\text{cycloprop}}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  162.7, 148.8, 134.4, 133.6, 129.7, 129.3, 128.4, 127.4, 122.7, 67.9, 38.1, 28.7, 26.4. **IR** (film) 3100, 1731, 1542, 1344, 1274, 1162, 1077, 921, 721, 698  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (APCI, Neg) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_6$   $[\text{M}]^-$ : 376.0468  $m/z$ , found 376.0449  $m/z$ .



**((1*S*,2*R*,3*R*)-2-iodo-1-methyl-3-phenethylcyclopropyl)methyl 3,5-dinitrobenzoate (3,5-( $\text{NO}_2$ ) $_2$ Bz-91q):**

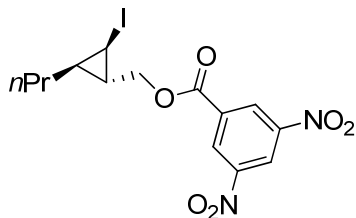
To a solution of ((1*S*,2*R*,3*R*)-2-iodo-1-methyl-3-phenethylcyclopropyl)methanol (35 mg, 0.11 mmol) and 3,5-dinitrobenzoyl chloride (23 mg, 0.10 mmol) in DCM (1 mL) was added DMAP (13 mg, 0.11 mmol) as a solid in one portion at 0 °C. The reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred at that temperature for 16 h. The reaction mixture was concentrated and the residue was purified by flash chromatography (19:1 Hexanes/EtOAc), affording the title compound (52 mg, quant.) as a white solid. Single crystals were obtained by recrystallization from toluene/hexanes **R<sub>f</sub>**: 0.14 (9:1 Hexanes/Et<sub>2</sub>O).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ). **mp**: 86–88°C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  9.28–9.24 (m, 1H, Ar), 9.17–9.13 (m, 2H, Ar), 7.34–7.16 (m, 5H, Ph), 4.34 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H,  $\text{CHHOC(O)Ar}$ ), 4.25 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H,  $\text{CHHOC(O)Ar}$ ), 3.01 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H,  $\text{CHI}_{\text{cycloprop}}$ ), 2.88–2.60 (m, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.82–1.55 (m, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.21 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.96–0.85 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  162.8, 149.1, 141.8,

138.5, 134.1, 129.8, 128.8, 126.5, 122.9, 74.3, 34.9, 31.8, 24.6, 22.8, 17.5, 7.4. **IR** (film) 3099, 2925, 1729, 1628, 1542, 1455, 1342, 1273, 1161, 1076, 962, 921, 720, 701  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (APCI, Neg) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_6$   $[\text{M}]^-$ : 510.0293  $m/z$ , found 510.0297  $m/z$ .



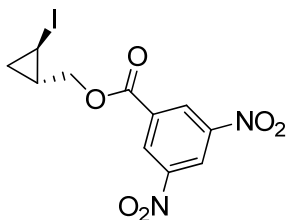
**((1*S*,2*R*,3*S*)-2-iodo-3-propylcyclopropyl)methyl 3,5-dinitrobenzoate (3,5-( $\text{NO}_2$ )<sub>2</sub>Bz-91o):**

To a solution of ((1*S*,2*R*,3*S*)-2-iodo-3-propylcyclopropyl)methanol (26 mg, 0.11 mmol) and 3,5-dinitrobenzoyl chloride (23 mg, 0.10 mmol) in DCM (1 mL) was added DMAP (13 mg, 0.11 mmol) as a solid in one portion at 0 °C. The reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred at that temperature for 16 h. The reaction mixture was concentrated and the residue was purified by flash chromatography (19:1 Hexanes/EtOAc), affording the title compound (38 mg, 88%) as a white solid. Single crystals were obtained by recrystallization from toluene/hexanes **R<sub>f</sub>**: 0.14 (9:1 Hexanes/Et<sub>2</sub>O). **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = −7 (c 1.12, CHCl<sub>3</sub>). **mp**: 74–76°C. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  9.27–9.23 (m, 1H, Ar), 9.19–9.15 (m, 2H, Ar), 4.59 (dd,  $J$  = 11.8, 7.5 Hz, 1H, CHHOC(O)Ar), 4.37 (dd,  $J$  = 11.8, 8.0 Hz, 1H, CHHOC(O)Ar), 2.20 (app. t,  $J$  = 4.1 Hz, 1H, CHI<sub>cycloprop</sub>), 1.80–1.68 (m, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>), 1.58–1.34 (m, 5H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> + CH<sub>cycloprop</sub>), 0.98 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  162.6, 148.9, 133.9, 129.6, 122.7, 65.9, 30.4, 28.8, 27.1, 26.0, 22.6, 14.1. **IR** (film) 3099, 2959, 1730, 1629, 1543, 1461, 1343, 1274, 1165, 1076, 970, 921, 773, 721  $\text{cm}^{-1}$ .



**((1*S*,2*R*,3*R*)-2-iodo-3-propylcyclopropyl)methyl 3,5-dinitrobenzoate (3,5-(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Bz-91k):**

To a solution of ((1*S*,2*R*,3*R*)-2-iodo-3-propylcyclopropyl)methanol (26 mg, 0.11 mmol) and 3,5-dinitrobenzoyl chloride (23 mg, 0.10 mmol) in DCM (1 mL) was added DMAP (13 mg, 0.11 mmol) as a solid in one portion at 0 °C. The reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred at that temperature for 16 h. The reaction mixture was concentrated and the residue was purified by flash chromatography (9:1 Hexanes/EtOAc), affording the title compound (39 mg, 90%) as a white solid. Single crystals were obtained by recrystallization from toluene/hexanes **R<sub>f</sub>**: 0.14 (9:1 Hexanes/Et<sub>2</sub>O). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = −23 (c 0.99, CHCl<sub>3</sub>). **mp**: 76–78 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  9.26–9.23 (m, 1H, Ar), 9.18–9.16 (m, 2H, Ar), 4.42 (dd, *J* = 11.7, 7.4 Hz, 1H, CHHOC(O)Ar), 4.32 (dd, *J* = 11.7, 7.4 Hz, 1H, CHHOC(O)Ar), 2.68 (dd, *J* = 8.1, 4.2 Hz, 1H, CHI<sub>cycloprop</sub>), 1.60–1.32 (m, 5H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> + CH<sub>cycloprop</sub>), 0.98 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.70–0.61 (m, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  162.6, 148.9, 133.8, 129.6, 122.6, 69.6, 36.2, 28.0, 22.1, 21.8, 13.9, −4.8. **IR** (film) 3099, 2957, 1729, 1629, 1542, 1460, 1342, 1272, 1212, 1160, 1075, 1016, 968, 920, 720 cm<sup>−1</sup>. **HRMS** (APCI, Neg) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>I<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [*M*]<sup>−</sup>: 433.9980 *m/z*, found 433.9972 *m/z*.



**((1*S*,2*R*)-2-iodocyclopropyl)methyl 3,5-dinitrobenzoate (3,5-(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Bz-91p):**

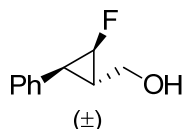
To a solution of ((1*R*,2*S*)-2-iodocyclopropyl)methanol (163 mg, 0.83 mmol) and 3,5-dinitrobenzoyl chloride (173 mg, 0.75 mmol) in DCM (7.5 mL) was added DMAP (101 mg, 0.83 mmol) as a solid in one portion at 0 °C. The reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred at that temperature for 16 h. The reaction mixture was concentrated and the residue was purified by flash chromatography (3:2 Hexanes/DCM), affording the title compound (248 mg, 84%) as a white solid. Single crystals were obtained by recrystallization from chloroform/pentane **R<sub>f</sub>**: 0.37 (7:3 Hexanes/Et<sub>2</sub>O). **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = −35 (c 1.08, CHCl<sub>3</sub>). **mp**: 84–86°C. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 9.28–9.25 (m, 1H, Ar), 9.21–9.18 (m, 2H, Ar), 4.37 (dd, *J* = 11.7, 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OC(O)Ar), 2.46–2.40 (m, 1H, CH<sub>I</sub>cycloprop), 1.82–1.73 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>OC(O)Ar), 1.24–1.14 (m, 2H, CH<sub>2</sub>cycloprop). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 162.6, 148.8, 133.7, 129.6, 122.6, 69.0, 22.0, 15.6, −19.1. **IR** (film) 3098, 2923, 1727, 1629, 1542, 1460, 1343, 1276, 1160, 1076, 996, 920, 720 cm<sup>−1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>AgI<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [**M**+Ag]<sup>+</sup>: 498.8551 *m/z*, found 498.8550 *m/z*.



**((1S,2R,3S)-2-fluoro-3-phenylcyclopropyl)methanol (141):**

To a solution of cinnamyl alcohol (34 mg, 0.25 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.50 mL) was added  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (23  $\mu\text{L}$ , 0.23 mmol) at 0 °C (ethane bubbling was observed). The colorless solution was stirred at 0 °C for 5 min then a solution of dioxaborolane *ent*-**11** (75 mg, 0.28 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.50 mL) was added. The colorless solution was stirred 0 °C for 5 min and then transferred via canula to a solution of  $\text{IZnCHF}_2$  prepared as follows. To a suspension of  $\text{I}_2$  (133 mg, 0.53 mmol) and  $\text{Et}_2\text{O}$  (55  $\mu\text{L}$ , 0.53 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.50 mL) was added  $\text{Et}_2\text{Zn}$  at 0 °C. The reaction was allowed to warm at rt and was stirred until complete consumption of  $\text{I}_2$ . The colorless solution of  $\text{EtZnI}\cdot\text{Et}_2\text{O}$  was then cooled to -78 °C and a cooled (-78 °C) solution of  $\text{ICHF}_2$  (93 mg, 0.53 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.75 mL) was transferred via canula. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 10 min and then the solution of the zinc alkoxide and dioxaborolane *ent*-**11** was transferred via canula. The colorless solution was allowed to warm to -40 °C and was stirred at that temperature for 15 h. The reaction was quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL). The mixture was transferred into a separatory funnel and the reaction flask was rinsed with  $\text{Et}_2\text{O}$  (30 mL). The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 5 mL). The combined organic layers were transferred into an Erlenmeyer flask, and a solution containing 8.5 mL of 2 N aqueous  $\text{NaOH}$  and 1.5 mL of 30% aqueous  $\text{H}_2\text{O}_2$  was added in one portion. The resulting biphasic solution was vigorously stirred for 5 min, after which the two layers were separated. The aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 5 mL) and the combined organic layers were successively washed with saturated aqueous  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (20 mL), saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL) and brine (20 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced

pressure. The residue was purified by flash chromatography (3:2 Hexanes/Et<sub>2</sub>O), affording the title compound (29.1 mg, 70%) as a colorless oil. The diastereomeric ratio ( $\geq 20:1$ ) was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product. Enantiomeric excess (93% ee) was determined by chiral SFC analysis (Chiralpak AD-H 25 cm, 5% MeOH, 3 mL/min, 25 °C, 150 psi, *t<sub>r</sub>* (minor) 6.0 min, *t<sub>r</sub>* (major) 8.9 min). *R<sub>f</sub>*: 0.18 (3:2 Hexanes/Et<sub>2</sub>O).  $[\alpha]_D^{20} = +61$  (c 0.99, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.40–7.23 (m, 5H, Ph), 4.72 (ddd, *J* = 64.8, 6.5, 2.4 Hz, 1H, CHF<sub>cycloprop</sub>), 3.77–3.65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.11 (dd, *J* = 13.2, 6.6 Hz, 1H, CHPh<sub>cycloprop</sub>), 2.03–1.91 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>OH<sub>cycloprop</sub>), 1.65 (s(br), 1H, OH). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  135.4, 128.6, 128.4, 126.6, 75.5 (d, *J* = 227.2 Hz), 62.3, 27.1 (d, *J* = 7.9 Hz), 26.5 (d, *J* = 11.3 Hz). **<sup>19</sup>F NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz):  $\delta$  –221.21 (ddd, *J* = 64.7, 20.6, 6.9 Hz). **IR** (film) 3335, 3030, 2879, 1603, 1499, 1431, 1216, 1179, 1097, 1077, 1030, 745, 698, 645, 545 cm<sup>–1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>F<sub>1</sub>Li<sub>1</sub>O<sub>1</sub> [M+Li]<sup>+</sup>: 173.0955 m/z, found 173.0949 m/z.



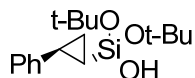
**((±)-(1S,2R,3S)-2-fluoro-3-phenylcyclopropyl)methanol (*rac*-141):**

To a suspension of I<sub>2</sub> (190 mg, 0.75 mmol) and Et<sub>2</sub>O (0.16 mL, 1.50 mmol) was added Et<sub>2</sub>Zn (77 μL, 0.75 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to rt and stirred at rt until complete consumption of I<sub>2</sub>. The colorless solution of EtZnI•2Et<sub>2</sub>O was cooled to –78 °C and a cooled (–78 °C) solution of ICHF<sub>2</sub> (133 mg, 0.75 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.75 mL) was transferred via canula. The reaction mixture was stirred at –78 °C for 10 min and then a solution of cinnamyl alcohol (34 mg, 0.25 mmol) and dioxaborolane (±)-**11** (75

mg, 0.28 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.50 mL) was transferred via canula. The flask was rinsed with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.50 mL) and the colorless solution was allowed to warm to  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  (cryostat bath) and stirred at that temperature for 15 h. The reaction was quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL). The mixture was transferred into a separatory funnel and the reaction flask was rinsed with  $\text{Et}_2\text{O}$  (30 mL). The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 5 mL). The combined organic layers were transferred into an Erlenmeyer flask, and a solution containing 17 mL of 2 N aqueous  $\text{NaOH}$  and 3 mL of 30% aqueous  $\text{H}_2\text{O}_2$  was added in one portion. The resulting biphasic solution was vigorously stirred for 5 min, after which the two layers were separated. The aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 5 mL) and the combined organic layers were washed with 10% aqueous  $\text{HCl}$  (20 mL). The aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 5 mL) and the combined organic layers were successively washed with saturated aqueous  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (20 mL), saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL) and brine (20 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (3:2 Hexanes/ $\text{Et}_2\text{O}$ ), affording the title compound (24 mg, 58%) as a colorless oil. The diastereomeric ratio ( $\geq 20:1$ ) was determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude product.



## Experimental Part: Chapter 4



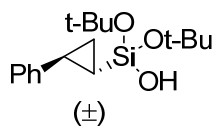
### dimethyl((1*S*,2*R*)-2-phenylcyclopropyl)silanol (**164**)<sup>1</sup>:

To a solution of DME (80  $\mu$ L, 0.77 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) was added  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (79  $\mu$ L, 0.77 mmol) at 0  $^\circ\text{C}$ . Then, to this stirred solution was added  $\text{CH}_2\text{I}_2$  (0.12 mL, 1.54 mmol) dropwise at 0  $^\circ\text{C}$ . The reaction mixture was stirred at 0  $^\circ\text{C}$  for 10 min, then a solution of (*E*)-dimethyl(styryl)silanol (62 mg, 0.35 mmol) and dioxaborolane *ent*-**11** (113 mg, 0.42 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.75 mL) was added at 0  $^\circ\text{C}$ . The colorless solution was allowed to reach rt and was stirred at rt for 15 h. The reaction was quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL). The mixture was transferred into a separatory funnel and the reaction flask was rinsed with  $\text{Et}_2\text{O}$  (30 mL). The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 5 mL). The combined organic layers were transferred into an Erlenmeyer flask, and a solution containing 17 mL of 2 N aqueous  $\text{NaOH}$  and 3 mL of 30% aqueous  $\text{H}_2\text{O}_2$  was added in one portion. The resulting biphasic solution was vigorously stirred for 5 min, after which the two layers were separated. The aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 5 mL) and the combined organic layers were successively washed with saturated aqueous  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (20 mL), saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL) and brine (20 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Crude  $^1\text{H}$  NMR shows 75% conversion. The residue was purified by flash chromatography (4:1 – 3:2 Hexanes/ $\text{Et}_2\text{O}$ ) and the product was directly submitted to a dihydroxylation/oxidation sequence as follows. The mixture of **164** and (*E*)-dimethyl(styryl)silanol was taken up in

---

<sup>1</sup> Hirabayashi, K.; Takahisa, E.; Nishihara, Y.; Mori, A.; Hiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 2409.

acetone (1.0 mL) and H<sub>2</sub>O (1.0 mL), and NMO (0.11 mL, 50% solution in H<sub>2</sub>O, 0.53 mmol) was added along with OsO<sub>4</sub> (0.14 mL, 0.061M solution in *t*-BuOH) at rt. The reaction was stirred at rt for 15 h. Saturated aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (20 mL) was added along with Et<sub>2</sub>O (20 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3x20 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) and brine (20 mL), then dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (4:1 Hexanes: Et<sub>2</sub>O), affording the title compound (44 mg, 65%) as a colorless oil. Enantiomeric excess (87% ee) was determined by chiral SFC analysis (Chiralpak AD-H 25 cm, 5% MeOH, 3 mL/min, 25 °C, 150 psi, *t<sub>r</sub>* (minor) 6.4 min, *t<sub>r</sub>* (major) 4.2 min). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +47 (c 1.19, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.28–7.23 (m, 2H, Ph), 7.17–7.12 (m, 1H, Ph), 7.11–7.08 (m, 2H, Ph), 1.92–1.87 (m, 1H, CHPh<sub>cycloprop</sub>), 1.52 (s, 1H, OH), 1.04–0.96 (m, 2H, CH<sub>2</sub>cycloprop), 0.17 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.19–0.12 (m, 1H, CHSi<sub>cycloprop</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  144.0, 128.4, 125.7, 125.6, 19.6, 12.9, 11.1, -1.1.

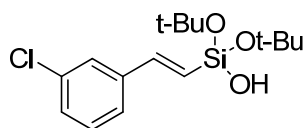


**(±)-dimethyl((1*S*,2*R*)-2-phenylcyclopropyl)silanol (*rac*-164):**

To a solution of DME (0.48 mL, 4.58 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7.0 mL) was added Et<sub>2</sub>Zn (0.47 mL, 4.58 mmol) at 0 °C. Then, to this stirred solution was added CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub> (0.74 mL, 9.15 mmol) dropwise at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 10 min, then a solution of (*E*)-dimethyl(styryl)silanol (371 mg, 2.08 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.0 mL) was added at 0 °C. The colorless solution was allowed to reach rt and was stirred at rt for 15 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (20 mL). The mixture was

transferred into a separatory funnel and the reaction flask was rinsed with Et<sub>2</sub>O (30 mL). The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 5 mL). The combined organic layers were successively washed with saturated aqueous Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (20 mL), saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) and brine (20 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (4:1 – 3:2 Hexanes/Et<sub>2</sub>O), affording the title compound (343 mg, 86%) as a colorless oil.

### General procedure H

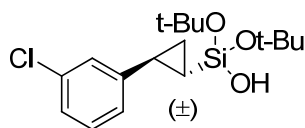


### (*E*)-Di-*tert*-butoxy(3-chlorostyryl)silanol (173b)

A flask was charged with 1-chloro-3-ethynylbenzene (1.23 g, 9.0 mmol) and [PtCl<sub>2</sub>(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)]<sub>2</sub> (1.1 mg, 0.02 mol%). HSiCl<sub>3</sub> (4.1 mL, 40.5 mmol) was added at 0 °C and the mixture was allowed to warm to room temperature. The reaction was stirred for 15 h. The excess of HSiCl<sub>3</sub> was removed under reduced pressure and the crude product was added dropwise to a flask charged with *t*BuOH (1.7 mL, 18.0 mmol), NEt<sub>3</sub> (2.5 mL, 18.0 mmol) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). NOTE: To ensure reproducibility, the excess trichlorosilane must be completely removed from the reaction medium. The reaction was refluxed for 16 h. After being cooled down to room temperature, the reaction mixture was transferred via teflon canula to a flask charged with NEt<sub>3</sub> (1.25 mL, 9.0 mmol), H<sub>2</sub>O (0.8 mL, 45.0 mmol) and THF (40 mL). The reaction was stirred at room temperature for 1 h. Et<sub>2</sub>O (100 mL) was added and the mixture was filtered over a plug of celite to remove triethylamine hydrochloride. The filtrate was

concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (9:1 Hexanes/EtOAc). The desired compound (2.52 g, 85 %) was obtained as a yellow oil. **R<sub>f</sub>**: 0.16 (9:1 Hexanes/EtOAc). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.45–7.43 (m, 1H, Ar), 7.34–7.29 (m, 1H, Ar), 7.25–7.24 (m, 2H, Ar), 7.08 (d, *J* = 18.9 Hz, 1H, CH=CHSi), 6.24 (d, *J* = 19.2 Hz, 1H, CH=CHSi), 1.36 (s, 18H, Si(OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 145.0, 139.9, 134.4, 129.6, 128.1, 126.4, 125.3, 124.8, 73.5, 31.7. **IR** (film): 3414, 2974, 1365, 1191, 1052, 817, 768, 732 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NaO<sub>3</sub>Si<sub>1</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 351.1152 m/z, found 351.1154 m/z.

### General procedure I

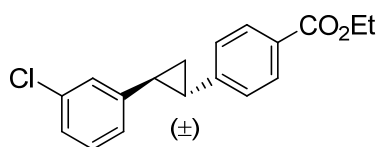


### (±)-Di-*tert*-butoxy((1*S*,2*R*)-2-(3-chlorophenyl)cyclopropyl)silanol (167b)

To a stirred solution of DME (0.3 mL, 2.85 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8.0 mL) was added Et<sub>2</sub>Zn (0.31 mL, 3.0 mmol) at -10 °C, followed by CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub> (0.48 mL, 6.0 mmol). The mixture was stirred at -10 °C for 10 min. A solution of (*E*)-Di-*tert*-butoxy(3-chlorostyryl)silanol (493 mg, 1.50 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.0 mL) was added at -10 °C. The reaction was allowed to warm to room temperature and was stirred 15 h. The reaction was quenched with NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) and Et<sub>2</sub>O was added (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (2x 20 mL). The combined organic layers were successively washed with sat. aq. Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (20 mL), sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) and brine (20 mL). The solution was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (9:1 Hexanes/EtOAc) affording the title

compound (469 mg, 91 %) as a colorless oil. **R<sub>f</sub>**: 0.18 (9:1 Hexanes/EtOAc). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.18–6.94 (m, 4H, Ar), 2.79 (s (br), 1H, OH), 2.02–1.97 (m, 1H, CHAr<sub>cycloprop</sub>), 1.33 (s, 9H, Si(OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH), 1.32 (s, 9H, Si(OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH), 1.16–1.10 (m, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>), 0.99–0.93 (m, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>), 0.04–(–0.02) (m, 1H, CHSi<sub>cycloprop</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 146.2, 134.0, 129.3, 125.5, 125.4, 123.8, 73.0, 31.6, 20.3, 13.8, 9.5. **IR** (film): 3417, 2974, 1598, 1365, 1188, 1054, 1007, 910, 687 cm<sup>–1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>1</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>1</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 365.1314 m/z, found 365.1310 m/z.

### General procedure J

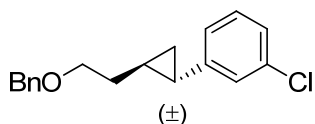


#### (±)-Ethyl 4-((1*S*,2*S*)-2-(3-chlorophenyl)cyclopropyl)benzoate (168c)

(±)-Di-*tert*-butoxy((1*S*,2*R*)-2-(3-chlorophenyl)cyclopropyl)silanol (257 mg, 0.75 mmol) was treated with neat BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (93 μL, 0.75 mmol) for 15 min. THF (2.5 mL) was added and the mixture was transferred to a crimped microwave flask charged with Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (29 mg, 5 mol %). Ethyl 4-bromobenzoate (82 μL, 0.5 mmol) was added followed by TBAF (2.0 mL, 2.0 mmol, 1M in THF). The reaction was heated to 100 °C for 16 h. The mixture was then concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and filtered over a short pad of silica gel. After concentration in vacuo the crude product was purified by flash chromatography (19:1 Hexanes/EtOAc) yielding the title compound (105 mg, 70 %) as a colorless oil. **R<sub>f</sub>**: 0.27 (9:1 Hexanes/EtOAc). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.98–7.93 (m, 2H, Ar), 7.24–6.98 (m, 6H, Ar), 4.35 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.20–2.15 (m, 2H, 2xCHAr<sub>cycloprop</sub>), 1.53–1.47 (m, 2H, CH<sub>2cycloprop</sub>), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H,

C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 166.5, 147.4, 144.0, 134.3, 129.7, 129.6, 128.1, 126.1, 125.8, 125.4, 124.1, 60.8, 28.4, 28.2, 18.8, 14.3. IR (film): 2980, 1708, 1597, 1271, 1180, 1100, 1020, 912, 767, 690 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI, Pos) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 301.1003 m/z, found 301.0990 m/z.

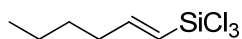
### General Procedure K



#### (±)-1-((1*S*,2*R*)-2-(2-(Benzyloxy)ethyl)cyclopropyl)-3-chlorobenzene (168h)

((±)-1*S*,2*S*)-2-(2-(benzyloxy)ethyl)cyclopropyl)di-tert-butoxysilanol (367 mg, 1.0 mmol) was treated with neat BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (0.12 mL, 1.0 mmol) for 15 min. THF (2.5 mL) was added and the mixture was transferred to a crimped microwave flask charged with Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (29 mg, 5 mol %). 3-Chlorobenzene (59 μL, 0.5 mmol) was added followed by TBAF (2.0 mL, 2.0 mmol, 1M in THF). The reaction was heated to 100 °C for 16 h. The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and filtered over a short pad of silica gel. After concentration in vacuo the crude product was purified by flash chromatography (39:1 Hexanes/EtOAc) yielding the title compound (114.0 mg, 80 %) as a colorless oil. R<sub>f</sub>: 0.30 (9:1 Hexanes/EtOAc). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7.38–7.26 (m, 5H, Ar), 7.19–7.01 (m, 2H, Ar), 7.02–7.00 (m, 1H, Ar), 6.93–6.90 (m, 1H, Ar), 4.54 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, PhCHHO), 4.51 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, PhCHHO) 3.59 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, BnOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.75–1.63 (m, 3H, BnOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> + CHPh<sub>cycloprop</sub>), 1.19–1.11 (m, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>), 0.93–0.88 (m, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>) 0.86–0.81 (m, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): 145.8, 138.4, 134.0, 129.3, 128.3, 127.5, 127.4, 125.8, 125.3, 123.9, 72.9, 69.9, 34.4, 22.7, 21.0, 16.0. IR (film): 2854, 1598, 1453, 1099, 1027, 781, 732, 691

cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>3</sub>O<sub>1</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 287.1203 m/z, found 287.1197 m/z.

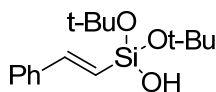


**(E)-Trichloro(hex-1-enyl)silane (172f)<sup>2</sup>**

Hex-1-ene (1.24 mL, 10.0 mmol) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL) and vinyltrichlorosilane (19.0 mL, 150 mmol) was added. The reaction was brought to reflux and Grubbs 2 (42 mg, 0.5 mol%) was added. The mixture was refluxed for 3 h. The crude mixture was fractionally distilled under reduced pressure (b.p. 110°C, 16.25 torr) affording the desired compound (1.55g, 71%) as a colorless oil. The diastereomeric ratio (20:1 E:Z) was determined by <sup>1</sup>H-NMR. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 6.70 (dt, *J* = 18.4, 6.4 Hz, 1H, CH=CHSi), 5.8 (dt, *J* = 18.4, 1.6 Hz, 1H, CH=CHSi), 2.30–2.24 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.50–1.42 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.40–1.30 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 0.92 (t, *J* = 7.2, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 157.3, 121.8, 35.6, 29.8, 22.2, 13.9. **IR** (film): 2930, 1620, 1108, 987, 816, 574 cm<sup>-1</sup>.

---

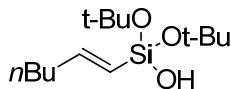
<sup>2</sup> (a) Pietraszuk, C.; Marciniak, B.; Fischer, H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7121. (b) Pietraszuk, C.; Fischer, H.; Rogalski, S.; Marciniak, B. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5912.



**(*E*)-Di-*tert*-butoxy(styryl)silanol (173a)**

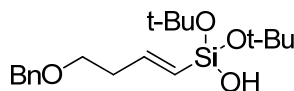
To a stirring solution of  $\text{NEt}_3$  (7.0 mL, 50.0 mmol) and  $t\text{BuOH}$  (4.8 mL, 50 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) was added (*E*)-trichloro(styryl)silane (5.94 g, 25 mmol) dropwise over 5 min at room temperature. The reaction was refluxed for 16 h. The reaction was cooled down to room temperature and the mixture was transferred via teflon canula to a flask charged with  $\text{NEt}_3$  (3.5 mL, 25 mmol) and  $\text{H}_2\text{O}$  (2.25 mL, 125 mmol) in THF (100 mL). The reaction was stirred for 1 h, before being diluted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (150 mL). Triethylamine hydrochloride was removed by filtration over celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (9:1 Hexanes/ $\text{EtOAc}$ ). The title compound (5.25 g, 71 %) was obtained as a colorless oil. **R<sub>f</sub>**: 0.18 (9:1 Hexanes/ $\text{EtOAc}$ ).  **$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.50–7.44 (m, 2H, Ph), 7.38–7.24 (m, 3H, Ph), 7.16 (d,  $J$  = 19.1, 1H,  $\text{PhCH}=\text{CHSi}$ ), 6.23 (d,  $J$  = 19.1, 1H,  $\text{PhCH}=\text{CHSi}$ ), 1.36 (s, 18H,  $\text{Si}(\text{OC}(\text{CH}_3)_3)_2\text{OH}$ ).  **$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  146.7, 138.0, 128.4, 128.3, 126.6, 123.3, 73.3, 31.7. **IR** (film): 3410, 2975, 1365, 1187, 1054, 906, 816, 728, 688  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{Na}_1\text{O}_3\text{Si}_1$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 317.1537  $m/z$ , found 317.1543  $m/z$ .





**(*E*)-Di-*tert*-butoxy(hex-1-enyl)silanol (173f)**

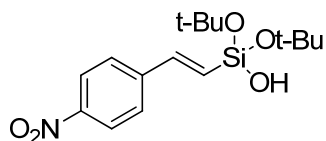
To a stirring solution of NEt<sub>3</sub> (2.0 mL, 14.2 mmol) and *t*BuOH (1.4 mL, 14.2 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) was added (*E*)-Trichloro(hex-1-enyl)silane (1.54 g, 7.1 mmol) dropwise over 5 min at room temperature. The reaction was refluxed for 16 h. The reaction was cooled down to room temperature and the mixture was transferred via teflon canula to a flask charged with NEt<sub>3</sub> (1.0 mL, 7.1 mmol) and H<sub>2</sub>O (0.64 mL, 35.5 mmol) in THF (40 mL). The reaction was stirred for 1 h, before being diluted with Et<sub>2</sub>O (50 mL). Triethylamine hydrochloride was removed by filtration over celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (9:1 Hexanes/EtOAc). The title compound (1.5 g, 97 %) was obtained as a colorless oil. **R<sub>f</sub>**: 0.23 (9:1 Hexanes/EtOAc). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 6.35 (dt, *J* = 18.5, 6.3 Hz, 1H, CH=CHSi), 5.46 (dt, *J* = 18.5, 1.6 Hz, CH=CHSi), 2.16–2.09 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.42–1.24 (m, 22H, Si(OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH + CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 0.92–0.87 (m, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): 151.0, 124.3, 72.8, 36.0, 31.6, 30.3, 22.1, 13.7. **IR** (film): 3392, 2973, 1621, 1364, 1191, 1051, 879, 816, 687 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>30</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>1</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 297.1854 m/z, found 197.1856 m/z.



**(*E*)-(4-(Benzyloxy)but-1-enyl)di-*tert*-butoxysilanol (173g)**

((But-3-enyloxy)methyl)benzene (1.1 g, 10 mmol) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL) and vinyltrichlorosilane (19 mL, 150 mmol) was added. The reaction was brought to reflux and

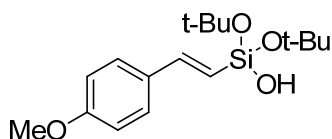
Grubbs 2 (42.5 mg, 0.5 mol%) was added. The mixture was refluxed for 3 h. The excess of vinyltrichlorosilane was removed under reduced pressure and the crude product was transferred to a flask charged with  $\text{NEt}_3$  (2.8 mL, 20 mmol),  $\text{tBuOH}$  (1.9 mL, 20 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 mL) at room temperature. NOTE: To ensure reproducibility, the excess vinyltrichlorosilane must be completely removed from the reaction medium. The mixture was refluxed for 16 h followed by a transfer to a flask charged with  $\text{NEt}_3$  (1.4 mL, 10 mmol) and  $\text{H}_2\text{O}$  (0.9 mL, 50 mmol) in THF (12 mL). The reaction was stirred for 1 h at room temperature and afterwards diluted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 mL). Salts were removed by filtration over celite and the filtrate was concentrated in vacuo. The residues were purified by flash chromatography (4:1 Hexanes/ $\text{EtOAc}$ ) affording the desired product (2.1 g, 60 %) as a red oil.  $R_f$ : 0.11 (9:1 Hexanes/ $\text{EtOAc}$ ).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.35–7.26 (m, 5H), 6.36 (dt,  $J = 18.5, 6.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHSi}$ ), 5.62–5.54 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CHSi}$ ), 4.50 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3.55 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H,  $\text{BnOCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.28 (s (br), 1H, OH), 2.50–2.42 (m, 2H,  $\text{BnOCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.33 (s, 18H,  $\text{Si}(\text{OC}(\text{CH}_3)_3)_2\text{OH}$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  146.7, 138.2, 128.2, 127.5, 127.4, 127.1, 72.9, 72.7, 69.0, 36.6, 31.6. IR (film): 3400, 2973, 1363, 1190, 1049, 884, 817, 734, 695  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{Na}_1\text{O}_4\text{Si}_1$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 375.1970  $m/z$ , found 375.1962  $m/z$ .



**(*E*)-Di-*tert*-butoxy(4-nitrostyryl)silanol (173c)**

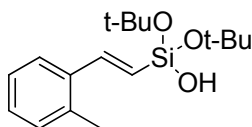
The product was prepared according to the general procedure H using 2.5 g of 1-ethynyl-4-nitrobenzene (8.9 mmol). Purification of the crude product by flash chromatography (9:1

Hexanes/EtOAc – 4:1 Hexane/EtOAc) afforded the title compound (1.89 g, 63 %) as a yellow solid. **R<sub>f</sub>**: 0.10 (9:1 Hexanes/EtOAc). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8.18–8.14 (m, 2H, Ar), 7.57–7.53 (m, 2H, Ar), 7.19 (d, *J* = 18.9 Hz, 1H, CH=CHSi), 6.42 (d, *J* = 18.9 Hz, 1H, CH=CHSi), 3.35 (s (br), 1H, OH), 1.37 (s, 18H, Si(OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 147.2, 144.0, 143.9, 129.4, 127.1, 123.8, 73.6, 31.7. **IR** (film): 3424, 2976, 1517, 1187, 1056, 905, 817, 727 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>N<sub>1</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>1</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 362.1406 m/z, found 362.1394 m/z.



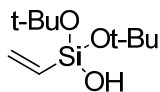
**(*E*)-Di-*tert*-butoxy(4-methoxystyryl)silanol (173d)**

The product was prepared by the general procedure H using 2.06 g of 1-Ethynyl-4-methoxybenzene (7.7 mmol). The crude product was purified by flash chromatography (4:1 Hexanes/EtOAc) giving the desired compound (1.00 g, 40 %) as a yellow oil. **R<sub>f</sub>**: 0.11 (9:1 Hexanes/EtOAc). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.45–7.40 (m, 2H, Ar), 7.15 (d, *J* = 19.1 Hz, 1H, CH=CHSi), 6.92–6.86 (m, 2H, Ar), 6.11 (d, *J* = 19.1 Hz, 1H, CH=CHSi), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.41 (s (br), 1H, OH), 1.41 (s, 18H, Si(OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 159.7, 146.1, 131.0, 127.9, 120.5, 113.7, 73.1, 55.1, 31.7. **IR** (film): 3444, 2974, 1606, 1509, 1365, 1248, 1171, 1051, 907, 817, 730 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>1</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 325.1842 m/z, found 325.1830 m/z.



**(*E*)-Di-*tert*-butoxy(2-methylstyryl)silanol (173e)**

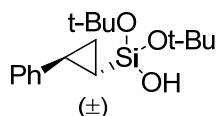
The product was synthesized by the general procedure H using 1.17 g of 1-Ethynyl-2-methylbenzene (10.10 mmol). The crude product was purified by flash chromatography (19:1–9:1 Hexanes/EtOAc) giving the desired compound (1.77 g, 57%) as a yellow oil. **R<sub>f</sub>**: 0.20 (9:1 Hexanes/EtOAc). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.55–7.50 (m, 1H, Ar), 7.44 (d, *J* = 19.1 Hz, 1H, CH=CHSi), 7.22–7.12 (m, 3H, Ar), 6.15 (d, *J* = 18.7 Hz, 1H, CH=CHSi), 2.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.38 (s, 1H, OH), 1.37 (s, 18H, Si(OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 144.6, 137.4, 135.7, 130.2, 128.0, 126.0, 125.3, 125.1, 73.3, 31.8, 19.6. **IR** (film): 3401, 2973, 1364, 1187, 1051, 819, 741 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>NaO<sub>3</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: 331.1705 m/z, found 331.1700 m/z.



**Di-*tert*-butoxy(vinyl)silanol (173h)**

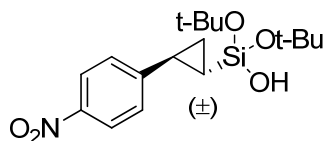
To a stirred solution of NEt<sub>3</sub> (1.4 mL, 10 mmol) and *t*BuOH (0.95 mL, 10 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) was added vinyltrichlorosilane (0.64 mL, 5 mmol) dropwise over 5 min at room temperature. The reaction was refluxed for 16 h. The reaction was cooled down to room temperature and the mixture was transferred via teflon cannula to a flask charged with NEt<sub>3</sub> (0.7 mL, 5 mmol) and H<sub>2</sub>O (0.45 mL, 25 mmol) in THF (20 mL). The reaction was stirred for 1 h, before being diluted with Et<sub>2</sub>O (20 mL). Salts were removed by filtration over celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residues were purified by flash chromatography (9:1 Hexanes/EtOAc). The title compound (837 mg, 77 %) was

obtained as a colorless oil. **R<sub>f</sub>**: 0.19 (9:1 Hexanes/EtOAc). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 6.00–5.95 (m, 3H, CH<sub>2</sub>=CHSi), 2.00 (s (br), 1H, OH), 1.33 (s, 18H, Si(OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 134.7, 134.3, 73.2, 31.6, 31.0. **IR** (film): 3414, 2975, 1365, 1189, 1056, 908, 733 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>NaO<sub>3</sub>Si<sub>1</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 241.1229 m/z, found 241.1230 m/z.



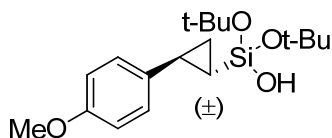
**(±)-Di-tert-butoxy((1*S*,2*R*)-2-phenylcyclopropyl)silanol (*rac*-167a)**

The product was prepared by the general procedure I using 442 mg of (*E*)-di-tert-butoxy(styryl)silanol (1.5 mmol). The crude product was purified by flash chromatography (9:1 Hexanes/EtOAc) yielding the title compound (431 mg, 93 %) as a colorless oil. **R<sub>f</sub>**: 0.20 (9:1 Hexanes/EtOAc) **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.36–7.14 (m, 5H, Ph), 3.27 (s (br), 1H, OH), 2.20–2.10 (m, 1H, CHAr<sub>cycloprop</sub>), 1.43 (s, 9H, Si(OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH), 1.42 (s, 9H, Si(OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH), 1.26–1.19 (m, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>), 1.10–1.03 (m, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>), 0.16–0.06 (m, 1H, CHSi<sub>cycloprop</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 143.8, 128.2, 125.5, 125.3, 72.9, 31.7, 20.5, 13.6, 8.9. **IR** (film): 3400, 2974, 1365, 1241, 1188, 1054, 907, 732, 694 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>NaO<sub>3</sub>Si<sub>1</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 331.1697 m/z, found 331.1700 m/z.



**(±)-Di-tert-butoxy((1*S*,2*R*)-2-(4-nitrophenyl)cyclopropyl)silanol (167c)**

The product was synthesized according to the General Procedure I using 509 mg of (*E*)-di-*tert*-butoxy(4-nitrostyryl)silanol (1.5 mmol). The crude product was purified by flash chromatography (9:1 Hexanes/EtOAc - 4:1 Hexanes/EtOAc) yielding the title compound (488 mg, 88 %) as a yellow oil. **R<sub>f</sub>**: 0.10 (9:1 Hexanes/EtOAc). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8.08–8.02 (m, 2H, Ar), 7.17–7.11 (m, 2H, Ar), 2.95 (s (br), 1H, OH), 2.13–2.05 (m, 1H, CHAr<sub>cycloprop</sub>), 1.30 (s, 9H, Si(OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH), 1.29 (s, 9H, Si(OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH), 1.26–1.21 (m, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>), 1.09–1.03 (m, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>), 0.14–0.05 (m, 1H, CHSi<sub>cycloprop</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 152.8, 145.7, 125.8, 123.6, 73.1, 31.6, 20.8, 15.3, 11.5. **IR** (film): 3436, 2974, 1597, 1514, 1341, 1184, 1053, 907, 852, 689 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N<sub>1</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>1</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 331.1697 m/z, found 331.1700 m/z.

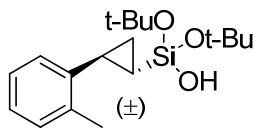


**(±)-Di-*tert*-butoxy((1*S*,2*R*)-2-(4-methoxyphenyl)cyclopropyl)silanol (167d)**

The product was prepared according to the General Procedure I using 487 mg of (*E*)-di-*tert*-butoxy(4-methoxystyryl)silanol (1.5 mmol). The crude product was purified by flash chromatography (9:1 Hexanes/EtOAc) over a short pad of silica affording the compound of interest (452 mg, 89%) as a yellow oil. **R<sub>f</sub>**: 0.18 (9:1 Hexanes/EtOAc). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.07–7.02 (m, 2H, Ar), 6.85–6.80 (m, 2H, Ar), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.08–2.00 (m, 1H, CHAr<sub>cycloprop</sub>), 1.37 (s, 9H, Si(OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH), 1.36 (s, 9H, Si(OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH), 1.15–1.06 (m, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>), 0.96–0.89 (m, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>), 0.00–(–0.08) (m, 1H, CHSi<sub>cycloprop</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 157.4, 135.8, 126.6, 113.7, 72.8, 55.2, 31.7,

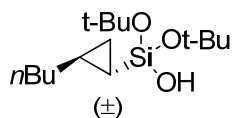
19.8, 13.1, 8.3. **IR** (film): 3454, 2974, 1514, 1364, 1242, 1179, 1052, 907, 823, 731  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{Na}_1\text{O}_4\text{Si}_1$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 361.1801  $\text{m/z}$ , found 361.1806  $\text{m/z}$ .



**(±)-Di-tert-butoxy((1*S*,2*R*)-2-o-tolylcyclopropyl)silanol (167e)**

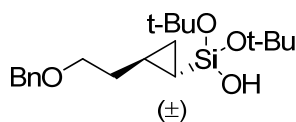
The product was prepared according to the General Procedure I using 463 mg of (*E*)-di-*tert*-butoxy(2-methylstyryl)silanol (1.5 mmol). Purification of the crude product by flash chromatography (9:1 Hexanes/EtOAc) affording the title compound (477 mg, 99%) as a yellow oil. **R<sub>f</sub>**: 0.27 (9:1 Hexanes/EtOAc). **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 7.14–7.06 (m, 3H, Ar), 6.98–6.95 (m, 1H, Ar), 2.45 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.11–2.06 (m, 1H,  $\text{CHAr}_{\text{cycloprop}}$ ), 1.35 (s, 18H,  $\text{Si}(\text{OC}(\text{CH}_3)_3)_2\text{OH}$ ), 1.08–1.03 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$ ), 0.95–0.89 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{cycloprop}}$ ), -0.01–(-0.08) (m, 1H,  $\text{CHSi}_{\text{cycloprop}}$ ). **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): 141.4, 137.7, 129.5, 125.7, 125.5, 124.7, 72.8, 31.7, 19.7, 18.5, 11.3, 6.1. **IR** (film): 3413, 2974, 1365, 1189, 1054, 907, 728  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{Na}_1\text{O}_3\text{Si}_1$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 345.1860  $\text{m/z}$ , found 345.1856  $\text{m/z}$ .



**(±)-Di-tert-butoxy((1*S*,2*S*)-2-butylcyclopropyl)silanol (167f)**

The product was prepared according to the General Procedure I using 412 mg of (*E*)-di-*tert*-butoxy(hex-1-enyl)silanol (1.5 mmol). Purification of the crude product by flash chromatography (9:1 Hexanes/EtOAc) afforded the title compound (350 mg, 81%) as a

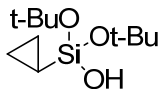
colorless oil. **R<sub>f</sub>**: 0.25 (9:1 Hexanes/EtOAc). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 2.22 (s (br), 1H, OH), 1.40–1.28 (m, 4H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.32 (s, 18H, Si(OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH), 1.21–1.13 (m, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>), 0.91–0.82 (m, 5H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 0.61–0.56 (m, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>), 0.32–0.27 (m, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>), -0.67–(-0.73) (m, 1H, CHSi<sub>cycloprop</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 72.5, 35.4, 32.0, 31.7, 22.5, 16.5, 14.1, 9.6, 2.9. **IR** (film): 3440, 2974, 1364, 1190, 1054, 907, 732 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>32</sub>NaO<sub>3</sub>Si<sub>1</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 311.2014 m/z, found 311.2013 m/z.



**((±)-(1S,2S)-2-(2-(Benzyloxy)ethyl)cyclopropyl)di-tert-butoxysilanol (167g)**

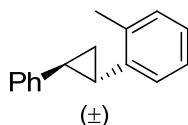
The product was synthesized according to the General Procedure I using 539 mg of (*E*)-(4-(benzyloxy)but-1-enyl)di-tert-butoxysilanol (1.5 mmol). The crude product was purified by flash chromatography (4:1 Hexanes/EtOAc) affording the desired product (540 mg, 98%) as a colorless oil. **R<sub>f</sub>**: 0.11 (9:1 Hexanes/EtOAc). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.34–7.23 (m, 5H, Ph), 4.50 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.54 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, BnOCH<sub>2</sub>H<sub>2</sub>), 2.44 (s (br), 1H, OH), 1.65–1.50 (m, 2H, BnOCH<sub>2</sub>H<sub>2</sub>), 1.30 (s, 9H, Si(OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH), 1.29 (s, 9H, Si(OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH), 0.98–0.86 (m, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>), 0.63–0.58 (m, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>), 0.39–0.31 (m, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>), -0.62–(-0.71) (m, 1H, CHSi<sub>cycloprop</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): 138.5, 128.3, 127.6, 127.4, 72.8, 72.4, 70.5, 35.6, 31.7, 31.6, 31.2, 13.4, 9.4, 2.8. **IR** (film): 3409, 2973, 1363, 1190, 1050, 867, 733, 695 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>NaO<sub>4</sub>Si<sub>1</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 389.2127 m/z, found 389.2119 m/z.





### Di-*tert*-butoxy(cyclopropyl)silanol (167h)

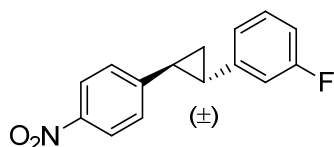
The product was prepared according to the General Procedure I using 326 mg of di-*tert*-butoxy(vinyl)silanol (1.5 mmol). The crude product was purified by flash chromatography (9:1 Hexanes/EtOAc) affording the title compound (298 mg, 86%) as a colorless oil. **R<sub>f</sub>**: 0.19 (9:1 Hexanes/EtOAc). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 2.00 (s (br), 1H, OH), 1.31 (s, 18H, Si(OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH), 0.58–0.50 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sub>cycloprop</sub>), 0.48–0.40 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sub>cycloprop</sub>), -0.43–(-0.55) (m, 1H, CHSi<sub>cycloprop</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 72.6, 31.7, 2.3, -5.6. **IR** (film): 3423, 2974, 1364, 1188, 1053, 903, 688 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>3</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: 255.1391 m/z, found 255.1387 m/z.



### (±)-1-Methyl-2-((1*S*,2*S*)-2-phenylcyclopropyl)benzene (168b)

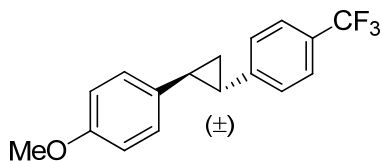
The product was synthesized according to the General Procedure J using 231 mg of (±)-di-*tert*-butoxy((1*S*,2*R*)-2-phenylcyclopropyl)silanol (0.75 mmol). The crude product was purified by flash chromatography (100 % Hexanes). The title compound (92.8 mg, 89%) was obtained as a colorless oil. **R<sub>f</sub>**: 0.15 (100% Hexanes). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.33–7.28 (m, 2H, Ar), 7.22–7.08 (m, 7H, Ar), 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.23–2.17 (m, 1H, CHAr<sub>cycloprop</sub>), 2.07–2.02 (m, 1H, CHAr<sub>cycloprop</sub>), 1.50–1.45 (m, 1H, CH<sub>2</sub><sub>cycloprop</sub>), 1.41–1.37 (m, 1H, CH<sub>2</sub><sub>cycloprop</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 142.9, 140.1, 137.9, 129.7, 128.4, 126.0, 125.8, 125.6 (2C), 125.5, 26.1, 25.9, 19.9, 16.3. **IR** (film): 3024, 1602, 1490, 1457,

908, 728, 695  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 209.1333  $\text{m/z}$ , found 209.1325  $\text{m/z}$ .



**(±)-1-Fluoro-3-((1*S*,2*S*)-2-(4-nitrophenyl)cyclopropyl)benzene (168d)**

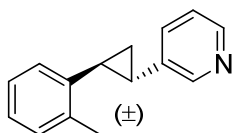
The product was synthesized according to the General Procedure J using 265 mg of (±)-di-*tert*-butoxy((1*S*,2*R*)-2-(4-nitrophenyl)cyclopropyl)silanol (0.75 mmol). The crude product was purified by flash chromatography (19:1 Hexanes/ $\text{Et}_2\text{O}$ , drypack) affording the desired compound (109mg, 85%) as a yellow solid. **mp**: 103–105 °C **R<sub>f</sub>**: 0.28 (9:1 Hexanes/ $\text{EtOAc}$ ).  **$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  8.20–8.14 (m, 2H, Ar), 7.32–7.24 (m, 3H, Ar), 6.99–6.81 (m, 3H, Ar), 2.33–2.24 (m, 2H,  $2\times\text{CHAr}_{\text{cycloprop}}$ ), 1.68–1.56 (m, 2H,  $\text{CH}_2_{\text{cycloprop}}$ ).  **$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): 163.0 (d,  $J = 246$  Hz), 150.2, 146.1, 143.9, 130.0 (d,  $J = 8.3$  Hz), 126.1, 123.8, 121.6 (d,  $J = 2.1$  Hz), 113.1 (d,  $J = 21.8$  Hz), 112.5 (d,  $J = 21.8$  Hz), 29.2, 28.2, 19.4. **IR** (film): 3078, 1587, 1511, 1339, 852, 688  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_1\text{N}_1\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 258.0928  $\text{m/z}$ , found 258.0925  $\text{m/z}$ .



**(±)-1-Methoxy-4-((1*S*,2*S*)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclopropyl)benzene (168e)**

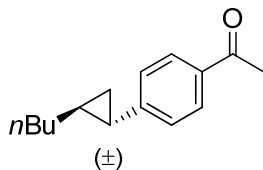
The product was prepared according to the General Procedure J using 254 mg of (±)-di-*tert*-butoxy((1*S*,2*R*)-2-(4-methoxyphenyl)cyclopropyl)silanol (0.75 mmol). The crude product was purified by flash chromatography (19:1 Hexanes/ $\text{EtOAc}$ ) affording the title

compound (134.5 mg, 92 %) as a red oil. **R<sub>f</sub>**: 0.23 (9:1 Hexanes/EtOAc). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.60–7.57 (m, 2H, Ar), 7.27–7.24 (m, 2H, Ar), 7.16–7.11 (m, 2H, Ar), 6.94–6.89 (m, 2H, Ar), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.27–2.14 (m, 2H, 2xCHAr<sub>cycloprop</sub>), 1.56–1.45 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sub>cycloprop</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 158.0, 147.0, 133.7, 127.8 (q, *J* = 32.2 Hz), 126.9, 125.8, 125.2 (q, *J* = 3.1 Hz), 124.5 (q, *J* = 272 Hz), 113.9, 55.2, 28.1, 27.3, 18.2. **IR** (film): 3004, 117, 1513, 1322, 1246, 1160, 1115, 1066, 1034, 824 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>O<sub>1</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 293.1148 m/z, found 293.1148 m/z.



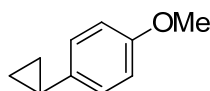
**(±)-3-((1*S*,2*S*)-2-*o*-Tolylcyclopropyl)pyridine (168f)**

The product was prepared according to the General Procedure J using 242 mg of (±)-di-*tert*-butoxy((1*S*,2*R*)-2-*o*-tolylcyclopropyl)silanol (0.75 mmol). The crude product was purified by flash chromatography (1:1 Et<sub>2</sub>O/Hexanes – 3:2 Et<sub>2</sub>O/Hexanes) affording the title compound (82 mg, 79%) as a pale yellow oil. **R<sub>f</sub>**: 0.32 (3:2 EtOAc/Hexanes). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.54–8.44 (m, 2H, Ar), 7.44–7.40 (m, 1H, Ar), 7.25–7.08 (m, 5H, Ar), 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.25–2.19 (m, 1H, CHAr<sub>cycloprop</sub>), 2.05–2.00 (m, 1H, CHAr<sub>cycloprop</sub>), 1.57–1.52 (m, 1H, CH<sub>2</sub><sub>cycloprop</sub>), 1.44–1.39 (m, 1H, CH<sub>2</sub><sub>cycloprop</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 148.0, 147.0, 139.3, 138.3, 137.8, 132.3, 129.7, 126.3, 125.9, 125.5, 123.3, 26.1, 23.2, 19.8, 16.0. **IR** (film): 3021, 1572, 1480, 1456, 1424, 1024, 756, 731, 711, 630 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>1</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 210.1285 m/z, found 210.1277 m/z.



**(±)-1-(4-((1*S*,2*S*)-2-Butylcyclopropyl)phenyl)ethanone (168g)**

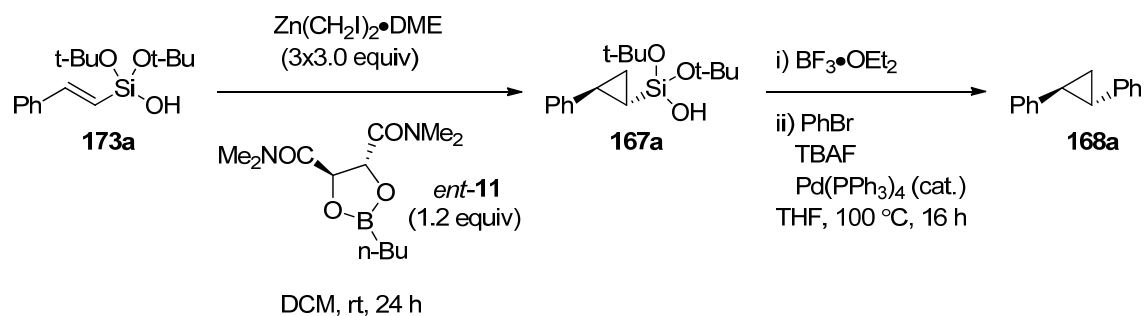
The product was prepared according to the General Procedure K using 58 mg of (±)-di-*tert*-butoxy((1*S*,2*S*)-2-butylcyclopropyl)silanol (0.2 mmol). The crude product was purified by flash chromatography (19:1 Hexanes/EtOAc) affording the desired product (68 mg, 63%) as a colorless oil. **R<sub>f</sub>**: 23 (9:1 Hexanes/EtOAc). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.83–7.79 (m, 2H, Ar), 7.08–7.04 (m, 2H, Ar), 2.53 (s, 3H, C(O)CH<sub>3</sub>), 1.66–1.59 (m, 1H, CHAr<sub>cycloprop</sub>), 1.42–1.27 (m, 6H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.11–1.01 (m, 1H, CH<sub>cycloprop</sub>), 0.97–0.81 (m, 5H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> + 2xCH<sub>cycloprop</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): 197.6, 150.5, 134.3, 128.4, 125.3, 34.0, 31.5, 26.5, 25.2, 23.5, 22.4, 17.4, 14.1. **IR** (film): 2922, 1677, 1604, 1356, 1266, 1181, 954, 829, 594 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>O<sub>1</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 217.1587 m/z, found 217.1587 m/z.



**1-Cyclopropyl-4-methoxybenzene (168i)<sup>3</sup>**

The product was prepared according to the General Procedure K using 232 mg of di-*tert*-butoxy(cyclopropyl)silanol (1.0 mmol). The crude product was purified by flash chromatography (100 % Pentane – 99:1 Pentane/Et<sub>2</sub>O) yielding the title compound (59.6 mg, 80%) as a colorless oil. **R<sub>f</sub>**: 0.42 (9:1 Hexanes/EtOAc). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.03–7.00 (m, 2H, Ar), 6.83–6.79 (m, 2H, Ar), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.90–1.81 (m, 1H,

$\text{CHAr}_{\text{cycloprop}}$ ), 0.92–0.87 (m, 2H,  $\text{CH}_{2\text{cycloprop}}$ ), 0.63–0.59 (m, 2H,  $\text{CH}_{2\text{cycloprop}}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  157.7, 136.0, 126.9, 113.8, 55.4, 14.7, 8.6.



**Step A:** Enantioselective cyclopropanation using the dioxaborolane *ent*-**11** chiral ligand

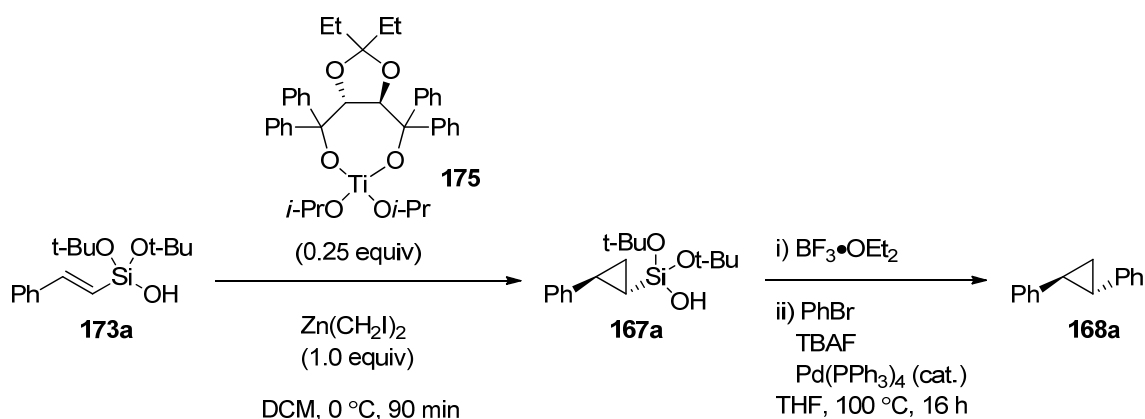
To a solution of  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (77  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmol) and DME (0.78 mL, 0.75 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) was added  $\text{CH}_2\text{I}_2$  (0.12 mL, 1.50 mmol) dropwise at  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  (acetone/ice bath). The reaction mixture was stirred for 10 min at  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ , then a solution of (*E*)-di-*tert*-butoxy(styryl)silanol and dioxaborolane *ent*-**11** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) was transferred dropwise to the reaction mixture via syringe. The reaction was allowed to warm to rt and stirred at rt for 4 h, then another 3.0 equivalents of  $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2\cdot\text{DME}$  prepared as mentioned above were added dropwise via canula. The colorless solution was stirred for 16 h and then another 3.0 equivalents of  $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2\cdot\text{DME}$  were added. The reaction mixture was stirred at rt for another 4 h, then it was quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL). The mixture was transferred into a separatory funnel and the reaction flask was rinsed with  $\text{Et}_2\text{O}$  (30 mL). The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 5 mL). The combined organic layers were transferred into an Erlenmeyer flask, and a solution containing 8.5 mL of 2 N aqueous  $\text{NaOH}$  and 1.5 mL of 30% aqueous  $\text{H}_2\text{O}_2$  was

<sup>3</sup> Limmert, M. E.; Roy, A. H.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 9370.

added in one portion. The resulting biphasic solution was vigorously stirred for 5 min, after which the two layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 5 mL) and the combined organic layers were successively washed with saturated aqueous Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (20 mL), saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) and brine (20 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (9:1 Hexanes/EtOAc), affording **167a** (59.8 mg, 78%) as a colorless oil.

#### Step B: Cross-coupling reaction

The cross coupling reaction was performed according to General Procedure J. The residue was purified by flash chromatography (100% Hexanes), affording **168a**<sup>4</sup> (17 mg, 90%) as a colorless oil. Enantiomeric excess (68% ee) was determined by chiral SFC analysis (Chiralpak AD-H 25 cm, 5% *i*-PrOH, 2 mL/min, 40 °C, 150 psi, *t<sub>r</sub>* (minor) 6.9 min, *t<sub>r</sub>* (major) 4.5 min. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.33–7.26 (m, 4H, Ph), 7.22–7.13 (m, 6H, Ph), 2.21–2.15 (m, 2H, CHPh<sub>cycloprop</sub>), 1.49–1.43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>cycloprop). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 142.5, 128.4, 125.8, 28.1, 18.3.



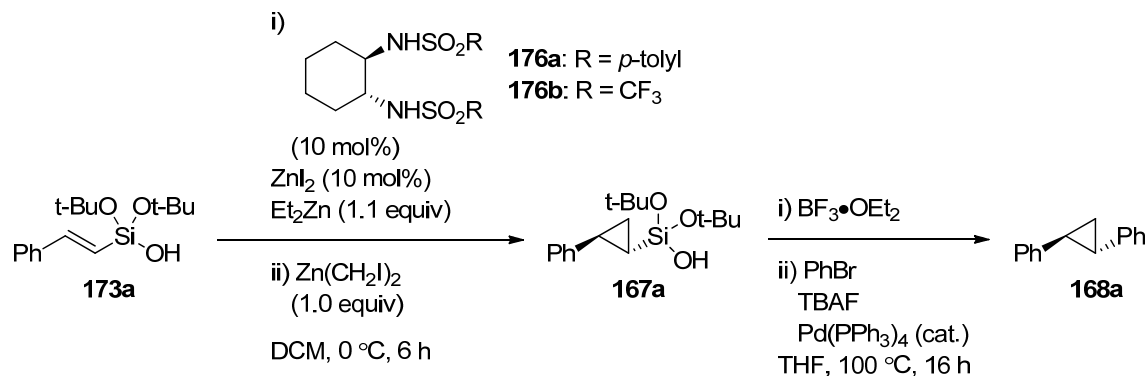
#### Step A: Enantioselective cyclopropanation using the TADDOL chiral Lewis acid **175**

<sup>4</sup> Berkessel, A.; Kaiser, P.; Lex, J. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4746.

To a solution of Et<sub>2</sub>Zn (21 μL, 0.20 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.6 mL) was added CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub> (32 μL, 0.40 mmol) dropwise at –10 °C (acetone/ice bath). The reaction mixture was stirred for 15 min at –10 °C and was then allowed to cool to –40 °C (cryogenic bath), after which a solution of **175** (33 mg, 0.25 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.25 mL) was added via canula. The reaction mixture was stirred at –40 °C for 5 min and a solution of (*E*)-di-*tert*-butoxy(styryl)silanol (59 mg, 0.20 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.25 mL) was added via canula. The reaction mixture was stirred at –40 °C for 5 min and was then allowed to warm to 0 °C and stirred at that temperature for 90 min. The reaction mixture was cooled back to –40 °C and quenched with 10% aqueous HCl (10 mL). The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x20 mL). The combined organic layers were sequentially washed with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (20 mL), Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (20 mL) and NaCl (20 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (4:1 Hexanes:Et<sub>2</sub>O), affording **167a** (35 mg, 57%) as a pale yellow oil.

**Step B:** Cross-coupling reaction

The cross coupling reaction was performed according to General Procedure J. The residue was purified by flash chromatography (100% Hexanes), affording the title compound (13 mg, 60%) as a colorless oil. Enantiomeric excess (0% ee) was determined by chiral SFC analysis (Chiralpak AD-H 25 cm, 5% *i*-PrOH, 2 mL/min, 40 °C, 150 psi, *t<sub>r1</sub>* 7.1 min, *t<sub>r2</sub>* 4.7 min).



**Step A:** Enantioselective cyclopropanation using the chiral Lewis acids **176a** and **176b**

To a mixture of (*E*)-di-*tert*-butoxy(styryl)silanol (59 mg, 0.20 mmol), **176a** (8.5 mg, 0.020 mmol) or **176b** (7.6 mg, 0.020 mmol) and ZnI<sub>2</sub> (6.4 mg, 0.020 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.5 mL). The suspension was cooled to 0 °C and Et<sub>2</sub>Zn (23 μL, 0.22 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min and was transferred via canula to a suspension of Zn(CH<sub>2</sub>I)<sub>2</sub> prepared as follows. To a solution of CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub> (32 μL, 0.40 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL) was added Et<sub>2</sub>Zn (21 μL, 0.20 mmol) at 0 °C. The suspension was stirred at 0 °C for 5 min before the transfer of the zinc alkoxide and chiral catalyst. The mixture was stirred at 0 °C for 6 h, then it was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (10 mL). The mixture was transferred into a separatory funnel and the reaction flask was rinsed with Et<sub>2</sub>O (30 mL). The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 5 mL). The combined organic layers were successively washed with saturated aqueous Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (20 mL), saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) and brine (20 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (4:1 Hexanes:Et<sub>2</sub>O), affording **167a** (53 mg, 87%, using **176a**) or (54 mg, 87%, using **176b**) as colorless oils.

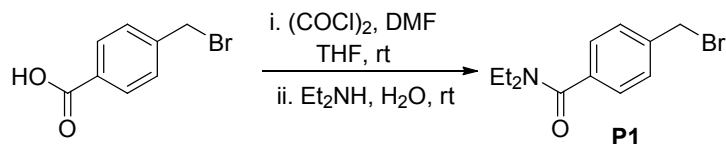


**Step B:** Cross-coupling reaction

The cross coupling reaction was performed according to General Procedure J. The residue was purified by flash chromatography (100% Hexanes), affording **168a** (17 mg, 80%, using **176a**) and (12 mg, 57%, using **176b**) as colorless oils. Enantiomeric excesses (2% ee, using **176a**) and (4% ee, using **176b**) was determined by chiral SFC analysis (Chiralpak AD-H 25 cm, 5% *i*-PrOH, 2 mL/min, 40 °C, 150 psi,  $t_r$  (minor) 6.6 min,  $t_r$  (major) 4.5 min).

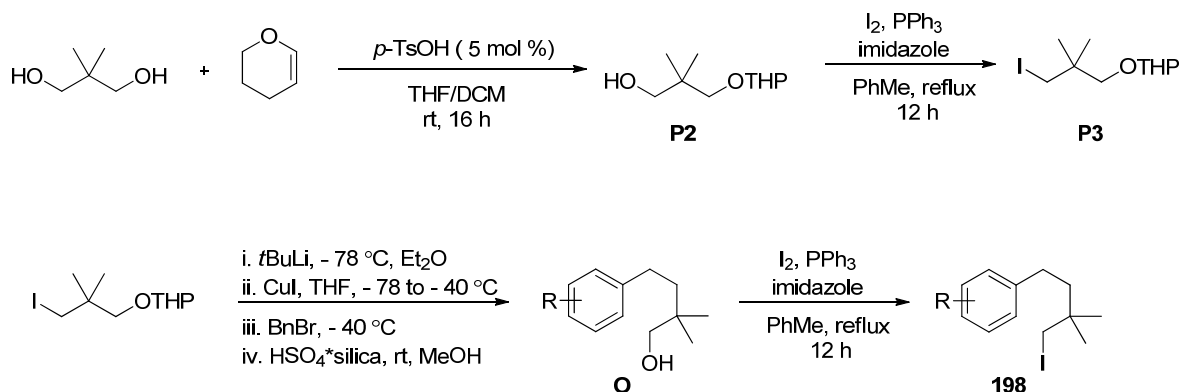
## Experimental Part: Chapter 6

### 4-(bromomethyl)-*N,N*-diethylbenzamide (P1):

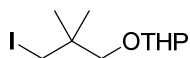


To a solution of the benzyl bromide (2.3 mmol, 1.0 equiv) in THF (10 mL) at rt was added oxalyl chloride (2.56 mmol, 1.1 equiv) dropwise over 40 min. The reaction was stirred for a further 30 min at rt. The residue was concentrated *in vacuo*, dissolved in THF, then added to a rapidly stirring solution of diethylamine (4.6 mmol, 2.0 equiv) in H<sub>2</sub>O. The slightly exothermic reaction was allowed to cool down to rt, then extracted with EtOAc (3x25 mL). Combined organic layers were dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated to give a white solid (506 mg, 81% yield), which was used as is. **mp**: 56-58 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.45-7.36 (m, 4H, Ar), 4.62 & 4.52 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>Br), 3.58-3.27 (m, 4H, C(O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.27-1.14 (m, 6H, C(O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 170.7, 138.7, 138.4, 137.4, 129.2, 128.7, 126.9, 126.8, 45.8, 43.3, 39.4, 32.8, 14.3, 12.9 ppm. **IR** (film) cm<sup>-1</sup> 2971, 1628, 1459. **HRMS** (ESI Pos): expe. for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>BrNNaO [M+Na]<sup>+</sup>: 292.03157 m/z, calc. 292.03075 m/z.

### Route 1



Mono-protected diol **P2** was synthesized according to the literature procedure and is in accordance to the given spectra.<sup>5</sup>



**2-(3-iodo-2,2-dimethylpropoxy)tetrahydro-2H-pyran (P2):**

To a solution of **P1** (28.5 mmol, 1.0 equiv) in toluene (100 mL) was added I<sub>2</sub> (31.3 mmol, 1.1 equiv), PPh<sub>3</sub> (31.3 mmol, 1.1 equiv) and imidazole (113.8 mmol, 4.0 equiv). The reaction was stirred under reflux for 12 h (or until complete by TLC). The reaction was allowed to cool down to rt, then quenched with a saturated aqueous solution of NaHSO<sub>3</sub>. The layers were separated, and the organic layer was concentrated. The resulting solid suspension was triturated several times with hexanes. The filtrate was concentrated and then purified by flash chromatography in 0-5% EtOAc/Hex, giving 6.26 g (74%) of a colourless oil.

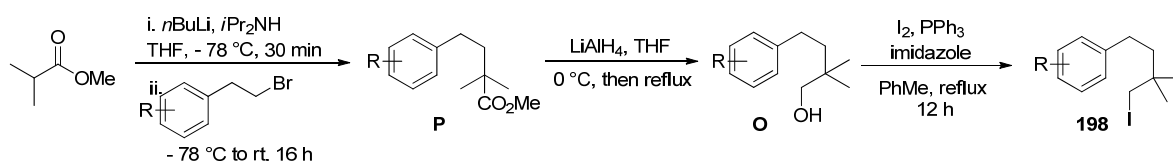
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 4.56 (s, 1H, CH (THP)), 3.86-3.78 (m, 1H, CHHO (THP)), 3.52 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OTHP or CH<sub>2</sub>I), 3.51-3.42 (m, 1H, CHHO (THP)), 3.21 (dd, *J* = 19.6, 9.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OTHP or CH<sub>2</sub>I), 3.09 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OTHP or CH<sub>2</sub>I), 1.82-1.46 (m, 6H, 3xCH<sub>2</sub> (THP)), 1.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.99 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 98.9, 74.4, 61.9, 34.9, 30.5, 25.5, 24.5, 24.4, 20.7, 19.3. IR (film) cm<sup>-1</sup> 2939, 2869, 1473, 1379, 1350, 1200, 1182, 1121, 1063, 1032, 995, 970, 903, 869, 815, 757, 609. HRMS (ESI, Pos) calcd for C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NaO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 321.0322 m/z, found 321.0320 m/z.

Step 1: General procedure for the synthesis of alcohols **O**

<sup>5</sup> Phoenix, S.; Bourque, E.; Deslongchamps, P. *Org. Lett.* **2000**, 2, 4149.

To a solution of **P2** (6.9 mmol, 2.3 equiv) in Et<sub>2</sub>O (7.0 mL) in a flame-dried flask under Argon was cannulated *t*BuLi (1.5 M in pentane, 14.4 mmol, 4.8 equiv) at – 78 °C. The reaction was stirred at – 78 °C for 1 h, then allowed to warm up to rt in 5 min. The resulting organolithium was then cannulated to a suspension of CuI (3.6 mmol, 1.2 equiv) in THF (6 mL) at – 78 °C. The reaction was transferred to a cryostat bath at – 40 °C. After 30 min, the corresponding benzyl bromide (3.0 mmol, 1.0 equiv) was added dropwise (neat, as a solution in THF if solid), and the reaction was stirred at – 40 °C for 16 h. The reaction was quenched with a saturated aqueous ammonium sulfate solution (20 mL), filtered, and extracted with ether (3x25 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The concentrate was dissolved in 6 mL MeOH, and 225 mg of HSO<sub>4</sub>.silica was added. The reaction was stirred for 30 min at rt, then filtered and concentrated.

## Route 2



### Step 1: General procedure for the synthesis of methyl esters **P**

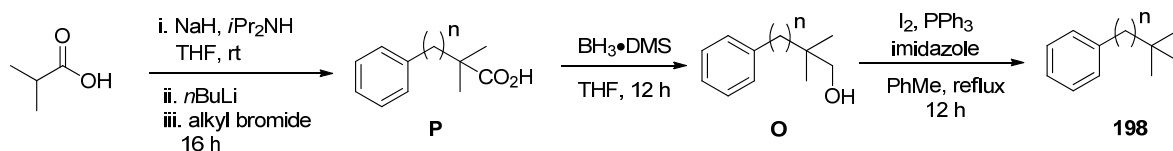
To a solution of *i*Pr<sub>2</sub>NH (1.2 equiv) in THF (0.33 mL/mmol *i*Pr<sub>2</sub>NH) at 0 °C was added *n*BuLi (2.5 M in hexanes, 1.25 equiv). The reaction was stirred for 15 min at 0 °C, then cooled down to – 78 °C. Then, the LDA solution was slowly cannulated to a solution of methyl isobutyrate (1.0 equiv) in THF (15 mL), previously cooled down to – 78 °C. The resulting reaction was stirred for 30 min, then the corresponding phenethyl bromide (1.2 equiv) was added dropwise. The reaction was stirred for another 15 min at – 78 °C, then

allowed to warm up to rt overnight. The reaction was acidified with 2M HCl, extracted with Et<sub>2</sub>O (3x30 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum.

#### Step 2: General procedure for the synthesis of alcohols **O**

To a suspension of LiAlH<sub>4</sub> (2.0 equiv) in THF (12 mL) at 0 °C, a solution of the methyl ester (1.0 equiv), in THF (5 mL) was added dropwise. The reaction was fitted with a reflux condenser and refluxed for 2 h. The reaction was then cooled down to 0 °C, where water and 15% NaOH were added (*n* mL H<sub>2</sub>O, *n* mL 15% NaOH, and 3*n* mL H<sub>2</sub>O, where *n* = grams of LiAlH<sub>4</sub> used). The mixture was filtered on a pad of celite, eluted with Et<sub>2</sub>O, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*.

#### Route 3



#### Step 1: General procedure for synthesis of carboxylic acids

To a solution of NaH (1.1 equiv) and *i*Pr<sub>2</sub>NH (1.0 equiv) in THF (2.5 mL/mmol *i*Pr<sub>2</sub>NH) was added dropwise isobutyric acid (1.0 equiv) at rt. The reaction was refluxed for 15 min, then cooled down to 0 °C. *n*BuLi (2.5 M in hexanes, 1.0 equiv) was added dropwise. The reaction was stirred at 0 °C for 20 min, then at 35 °C for 30 min. The reaction was cooled down to 0 °C, and the alkyl bromide (1.0 equiv) was added dropwise. The reaction was stirred at 0 °C for 30 min, then at 35 °C for 1 h. Then, the reaction was cooled to 0 °C and quenched slowly with water (20 mL). The layers were separated. The organic layer was washed with water (20 mL). The combined organic layers were extracted with 20 mL Et<sub>2</sub>O.

The combined aqueous layers were acidified with 2 M HCl, then back-extracted with 2x30 mL Et<sub>2</sub>O. The combined organic layers from the back-extraction were washed with brine, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*.

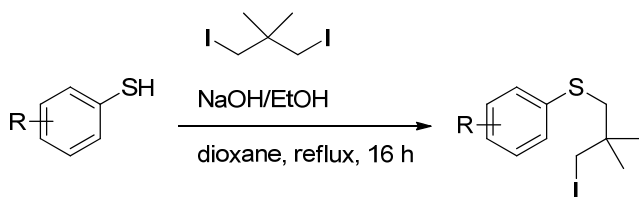
#### Step 2: General procedure for reduction of carboxylic acids

To a solution of the carboxylic acid (1.0 equiv) in THF (0.23 mL/mmol carboxylic acid) at 0 °C was added dropwise a solution of BH<sub>3</sub>•DMS (1.5 equiv) in THF (0.48 mL/mmol BH<sub>3</sub>•DMS). The reaction was stirred at 0 °C for 1 h, then allowed to warm up to rt overnight (or when complete by TLC). The reaction was cooled down to 0 °C, then quenched slowly with water (20 mL). The reaction was extracted with DCM 3x20 mL. The combined organic layers were dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*.

#### Route 4

1,3-diiodo-2,2-dimethylpropane was synthesized according to the literature procedure and is in accordance to the given spectra.<sup>6</sup>

General procedure for the synthesis of phenylsulfanes

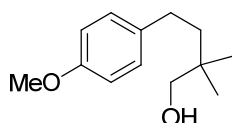


To a flask charged with NaOH (1.0 equiv) in EtOH (0.5 mL/mmol NaOH) was added thiophenol (1.0 equiv) in one portion at rt. The reaction mixture was refluxed until dissolution of the NaOH. A solution of 1,3-diiodo-2,2-dimethylpropane (4.0 equiv) in dioxane (0.17 mL/mmol 1,3-diiodo-2,2-dimethylpropane) was added in one portion and the

---

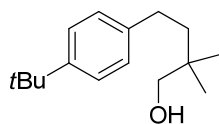
<sup>6</sup> Singh, G.; Reddy, G. S.; Calabrese, J. C. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 5132.

yellow solution was refluxed for 16 h. The reaction was cooled to rt and then poured into ice water (20 mL). Et<sub>2</sub>O (20 mL) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (2x20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, then concentrated *in vacuo*.



#### 4-(4-methoxyphenyl)-2,2-dimethylbutan-1-ol (O1):

Synthesized according to Route 1, Step 1. The residue was purified by flash chromatography (19:1 Hexanes/EtOAc), affording the title compound (251 mg, 40%) as a colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.14–7.08 (m, 2H, Ar), 6.85–6.80 (m, 2H, Ar), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.37 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.56–2.49 (m, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.56–1.50 (m, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.40 (br s, 1H, OH), 0.95 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 157.7, 135.3, 129.2, 113.8, 71.8, 55.3, 41.2, 35.3, 29.6, 23.9(2C). IR (film) cm<sup>-1</sup>: 3428, 2954, 1512, 1245, 1036, 822. HRMS (ESI, Pos) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>AgO<sub>2</sub> [M+Ag]<sup>+</sup>: 315.0509 m/z, found 315.0509 m/z.

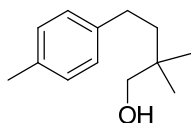


#### 4-(4-tert-butylphenyl)-2,2-dimethylbutan-1-ol (O2):

Synthesized according to Route 1, step 1. The residue was purified by flash chromatography (19:1 Hexanes/EtOAc), affording the title compound (241 mg, 35%) as a colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar), 3.44 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.65–2.60 (m, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.90 (br s, 1H, OH),

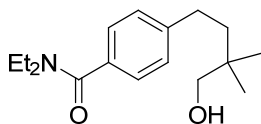
CI

1.66-1.62 (m, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.39 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.03 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 148.5, 140.2, 128.0, 125.3, 71.9, 40.9, 35.4, 34.4, 31.6, 30.0, 23.9. IR (film) cm<sup>-1</sup> 3355, 2955, 2867, 1109. HRMS (ESI Pos): calc. for C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>NaO [M+Na]<sup>+</sup>: 257.1876 *m/z*, found 257.1872 *m/z*.



#### 2,2-dimethyl-4-p-tolylbutan-1-ol (O3):

Synthesized according to Route 1, Step 1. The residue was purified by flash chromatography (19:1 Hexanes/EtOAc), affording the title compound (208 mg, 36%) as a colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.17 (s, 4H, Ar), 3.41 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.64-2.58 (m, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.39 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 1.65-1.59 (m, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.02 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 140.2, 135.0, 129.1, 128.2, 71.9, 41.2, 35.3, 30.1, 23.9, 21.1. IR (film) cm<sup>-1</sup> 2959, 1514, 1466, 807. LRMS (CI, Pos): calc. for C<sub>13</sub>H<sub>19</sub><sup>+</sup> [M-OH]<sup>+</sup>: 175.2 *m/z*, found 175.1 *m/z*.

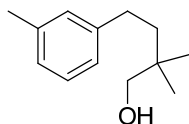


#### N,N-diethyl-4-(4-hydroxy-3,3-dimethylbutyl)benzamide (O4):

Synthesized according to Route 1, Step 1. The residue was purified by flash chromatography (20-30% EtOAc/Hex), affording the title compound (371 mg, 45%) as a colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ar), 3.53-3.27 (m, 4H, C(O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.34 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.60-2.56 (m,

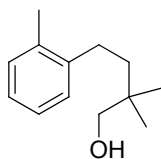


2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.16 (br s, 1H, OH), 1.57-1.52 (m, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). 1.23-1.11 (m, 6H, C(O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.94 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 171.7, 144.6, 134.6, 128.4, 126.5, 71.6, 40.8, 35.4, 30.5, 25.8, 24.0, 14.3, 13.1 ppm. IR (film) cm<sup>-1</sup> 3407, 2937, 1608, 1460. HRMS (ESI Pos): expe. for C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>NNaO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 300.1938 m/z, calc. 300.1934 m/z.



#### 2,2-dimethyl-4-m-tolylbutan-1-ol (O5):

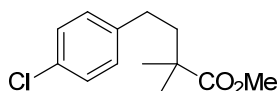
Synthesized according to Route 1, Step 1. The residue was purified by flash chromatography (19:1 Hexanes/EtOAc), affording the title compound (189 mg, 32%) as a colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, Ar), 7.04-7.01 (m, 3H, Ar), 3.39 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.59-2.54 (m, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.36 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 1.67 (br s, 1H, OH), 1.60-1.56 (m, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 0.98 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 143.2, 137.9, 129.2, 128.3, 126.4, 125.4, 71.9, 41.1, 35.4, 30.6, 23.9, 21.5. IR (film) cm<sup>-1</sup> 3469, 2943, 2869, 1753, 1445, 1378, 1038, 1018, 905, 698. HRMS (ESI Pos): expe. for C<sub>13</sub>H<sub>19</sub> [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>: 175.1475 m/z, calc. 175.1481 m/z.



#### 2,2-dimethyl-4-o-tolylbutan-1-ol (O6):

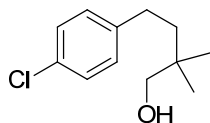
Synthesized according to Route 1, Step 1. The residue was purified by flash chromatography (19:1 Hexanes/EtOAc), affording the title compound (90 mg, 16%) as a

colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.15–7.08 (m, 4H, Ar), 3.43 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.60–2.56 (m, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.37 (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ ), 1.55 (br s, 1H, OH), 1.55–1.48 (m, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.04 (s, 6H,  $2\times\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  141.4, 135.8, 130.3, 128.9, 126.2, 126.0, 72.0, 39.7, 35.5, 28.0, 23.8, 19.4 ppm. **IR** (film)  $\text{cm}^{-1}$  3457, 2942, 2868, , 1732, 1363, 1125, 1105, 1017, 904, 815. **HRMS** (ESI Pos): expe. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{AgO}$   $[\text{M}+\text{Ag}]^+$ : 299.0556  $m/z$ , calc. 299.0560  $m/z$ .



**methyl 4-(4-chlorophenyl)-2,2-dimethylbutanoate (P3):**

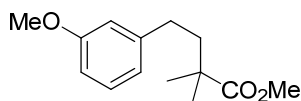
Synthesized according to Route 2, Step 1 on a 10 mmol scale. The residue was purified by flash chromatography (39:1 hexanes/EtOAc), affording the title compound (84 mg, 88%) as a colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.23–7.16 (m, 2H, Ar), 7.11–7.02 (m, 2H, Ar), 3.65 (s, 3H,  $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ), 2.54–2.43 (m, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.83–1.73 (m, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.23 (s, 6H,  $2\times\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  177.8, 140.6, 131.4, 129.6, 128.3, 51.6, 42.4, 42.2, 30.8, 25.1(2C). **IR** (film)  $\text{cm}^{-1}$  2951, 1721, 1492, 1453, 1259, 1192, 1170, 1130, 1088, 1041, 811, 520. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{Cl}_1\text{Na}_1\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 263.0809  $m/z$ , found 263.0806  $m/z$ . **mp**: 40–41 °C



**4-(4-chlorophenyl)-2,2-dimethylbutan-1-ol (O7):**

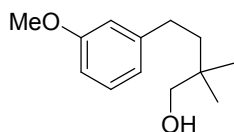
Synthesized according to Route 2, Step 2, on a 2.5 mmol scale. The title compound (539 mg, Quant.) was obtained as a colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.14–7.06 (m,

2H, Ar), 7.02–6.94 (m, 2H, Ar), 3.22 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.46–2.37 (m, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.33 (br s, 1H, OH), 1.45–1.35 (m, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ), 0.82 (s, 6H,  $2\times\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  141.6, 131.2, 129.7, 128.4, 71.6, 40.7, 35.2, 29.9, 23.8(2C). IR (film)  $\text{cm}^{-1}$  3322, 2954, 2865, 1572, 1492, 1304, 1260, 1159, 1093, 1015, 807. HRMS (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{Cl}_1\text{Li}_1\text{O}_1$   $[\text{M}+\text{Li}]^+$ : 218.1114 m/z, found 218.1113 m/z.



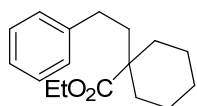
**methyl 4-(3-methoxyphenyl)-2,2-dimethylbutanoate (P4):**

Synthesized according to Route 2, Step 1, on a 1.20 mmol scale. The residue was purified by flash chromatography (19:1 hexanes/EtOAc), affording the title compound (219 mg, 77%) as a colorless oil.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.27–7.18 (m, 1H, Ar), 6.80–6.74 (m, 3H, Ar), 3.81 (s, 3H,  $\text{ArOCH}_3$  or  $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ), 3.70 (s, 3H,  $\text{ArOCH}_3$  or  $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ), 2.58–2.52 (m, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.90–1.83 (m, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.28 (s, 6H,  $2\times\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  178.2, 159.8, 143.9, 129.4, 120.7, 114.2, 111.2, 55.1, 51.7, 42.7, 42.3, 31.6, 25.2. IR (film)  $\text{cm}^{-1}$  2950, 1730, 1602, 1489, 1455, 1262, 1193, 1151, 1128, 1046, 775. HRMS (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{Na}_1\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 259.1305 m/z, found 259.1300 m/z.



#### 4-(3-methoxyphenyl)-2,2-dimethylbutan-1-ol (O8):

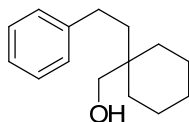
Synthesized according to Route 2, Step 2, on a 0.75 mmol scale. The title compound (158 mg, Quant.) was obtained as a colorless oil. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.23 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, Ar), 6.84-6.76 (m, 3H, Ar), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.40 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.62-2.58 (m, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.94 (br s, 1H, OH), 1.62-1.58 (m, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.00 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 159.8, 145.1, 129.5, 120.9, 114.1, 111.1, 71.8, 55.2, 40.8, 35.2, 30.7, 23.9. **IR** (film) cm<sup>-1</sup> 3373, 2950, 2871, 1601, 1585, 1489, 1455, 1259, 1152, 1048, 784, 694. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 231.1356 m/z, found 231.1347 m/z.



#### ethyl 1-phenethylcyclohexanecarboxylate (P5):

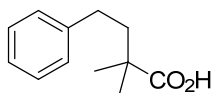
Synthesized according to Route 2, Step 1, on a 7.6 mmol scale. The residue was purified by flash chromatography (39:1 hexanes/EtOAc), affording the title compound (1.34 g, 68%) as a colorless oil. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.31-7.27 (m, 2H, Ph), 7.21-7.16 (m, 3H, Ph), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.55-2.51 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.17-2.14 (m, 2H, cyclohex), 1.84-1.79 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.59-1.56 (m, 3H, cyclohex), 1.46-1.27 (m, 5H, cyclohex), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 176.1, 142.2, 128.2, 128.1, 126.6, 59.5, 46.7, 42.4, 34.1, 30.5, 25.8, 23.1, 14.2. **IR** (film)

$\text{cm}^{-1}$  2930, 2854, 1722, 1452, 1173, 1129, 1026, 745, 698. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{Na}_1\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 283.1669 m/z, found 283.1659 m/z.



**(1-phenethylcyclohexyl)methanol (O9):**

Synthesized according to Route 2, Step 2, on a 5.0 mmol scale. The residue was purified by flash chromatography (4:1 hexanes/EtOAc), affording the title compound (966 mg, 88%) as a colorless oil.  **$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.36-7.21 (m, 5H, Ph), 3.55 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.64-2.59 (m, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.94 (br s, 1H, OH), 1.75-1.63 (m, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.55-1.45 (m, 10H, cyclohex).  **$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  143.5, 128.4 (2 C's), 125.6, 68.4, 37.3, 37.0, 32.4, 29.7, 26.5, 21.6. **IR** (film)  $\text{cm}^{-1}$  3344, 2922, 2850, 1452, 1031, 754, 696. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{Na}_1\text{O}_1$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 241.1563 m/z, found 241.1565 m/z.



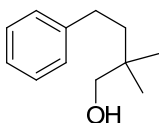
**2,2-dimethyl-4-phenylbutanoic acid (P6)<sup>7</sup>:**

Synthesized according to Route 3, Step 1, on a 55 mmol scale. The residue was purified by flash chromatography (5% EtOAc/Hex), affording the title compound (7.43 g, 71%) as a white solid.  **$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  12.05 (br s, 1H,  $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ), 7.35-7.31 (m, 2H, Ph), 7.25-7.21 (m, 3H, Ph), 2.69-2.65 (m 2H,  $\text{PhCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.95-1.91 (m, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{CH}_2$ ),

---

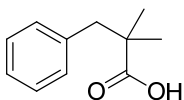
<sup>7</sup> Fujita, T.; Watanabe, S.; Suga, K.; Nakayama, H. *Synthesis* **1979**, 310.

1.34 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 185.1, 142.4, 128.5 (2 C's), 125.0, 42.6, 42.4, 31.6, 25.1. **IR** (film) cm<sup>-1</sup> 2973, 2933, 1698, 1473, 1236, 1203, 935, 744, 698, 546, 501. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 215.1043 m/z, found 215.1041 m/z. **mp**: 80-83 °C



**2,2-dimethyl-4-phenylbutan-1-ol (O10)<sup>8</sup>:**

Synthesized according to Route 3, Step 2, on a 35 mmol scale. The residue was purified by flash chromatography (5% EtOAc/Hex), affording the title compound (4.62 g, 74%) as a colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.34-7.29 (m, 2H, Ph), 7.25-7.20 (m, 3H, Ph), 3.42 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.65-2.60 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.64 (br s, 1H, OH), 1.63-1.59 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.01 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 143.3, 128.5, 128.4, 125.8, 71.9, 41.0, 35.4, 30.6, 24.5, 23.9. **IR** (film) cm<sup>-1</sup> 3353, 2952, 2868, 1496, 1454, 1415, 1382, 1337, 1047, 736, 697. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>LiO<sub>1</sub> [M+Li]<sup>+</sup>: 184.1503 m/z, found 184.1503 m/z.



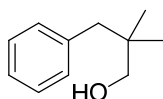
**2,2-dimethyl-3-phenylpropanoic acid (P7)<sup>9</sup>:**

Synthesized according to Route 3, Step 1, on a 55 mmol scale. The residue was purified by flash chromatography (5% EtOAc/Hex), affording the title compound (8.14 g, 84%) as a

---

<sup>8</sup> Khalaf, A. A.; Roberts, R. M. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 4227.

colorless oil. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.29-7.13 (m, 5H, Ph), 2.88 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 1.20 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 184.8, 137.8, 130.4, 128.2, 126.7, 46.0, 43.6, 24.8. **IR** (film) cm<sup>-1</sup> 2972, 1685, 1470, 1456, 1289, 1223, 1134, 939, 739, 701, 595, 546. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>NaO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 201.0886 m/z, found 201.0889 m/z. **mp**: 50-51 °C



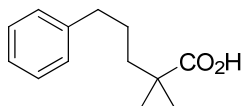
**2,2-dimethyl-3-phenylpropan-1-ol (O11)<sup>10</sup>:**

Synthesized according to Route 3, Step 2, on a 30 mmol scale. The residue was purified by flash chromatography (5% EtOAc/Hex), affording the title compound (4.90 g, 99%) as a colorless oil. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.28-7.12 (m, 5H, Ph), 3.30 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.56 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 0.87 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 138.9, 130.6, 128.0, 126.1, 71.3, 44.9, 36.6, 24.1. **IR** (film) cm<sup>-1</sup> 3239, 2866, 1467, 1385, 1361, 1040, 775, 718, 699, 517. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>NaO<sub>1</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 187.1093 m/z, found 187.1092 m/z. **mp**: 32-33 °C

---

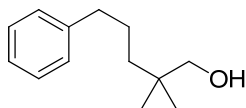
<sup>9</sup> Muir, D. J.; Stothers, J. B. *Can. J. Chem.* **1993**, *71*, 1099.

<sup>10</sup> House, H. O.; Liang, W. C.; Weeks, P. D. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3102.



**2,2-dimethyl-5-phenylpentanoic acid (P7)<sup>11</sup>:**

Synthesized according to Route 3, Step 1, on a 9.0 mmol scale. The residue was purified by flash chromatography (5% EtOAc/Hex), affording the title compound (310 mg, 17%) as a colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 12.18 (br s, 1H, C(O)OH), 7.37-7.33 (m, 2H, Ph), 7.28-7.24 (m, 3H, Ph), 2.70-2.66 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.71-1.67 (m, 4H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.27 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 185.3, 142.3, 128.5, 125.6, 42.2, 40.3, 36.4, 26.9, 25.41. IR (film) cm<sup>-1</sup> 2942, 1697, 1475, 1453, 1278, 1199, 941, 748, 698. HRMS (ESI, Pos) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 229.1202 m/z, found 229.1199 m/z. mp: 29-30 °C

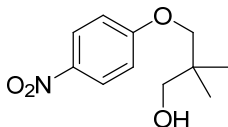


**2,2-dimethyl-5-phenylpentan-1-ol (O12):**

Synthesized according to Route 3, Step 2, on a 1.5 mmol scale. The residue was purified by flash chromatography (5-10% EtOAc/Hex), affording the title compound (212 mg, 76%) as a colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.35-7.32 (m, 2H, Ph), 7.25-7.23 (m, 3H, Ph), 3.35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.65 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.69-1.61 (m, 3H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> + OH), 1.37-1.33 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 0.92 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 142.8, 128.5 (2 C's), 125.8, 72.0, 38.4, 37.0, 35.2, 26.1, 24.0. IR (film) cm<sup>-1</sup> 3354, 2936, 2864, 1495, 1471, 1453, 1389, 1363, 1028, 747, 697. HRMS (ESI Pos): expe. for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>NaO [M+Na]<sup>+</sup>: 215.1410 m/z, calc. 215.1406 m/z.

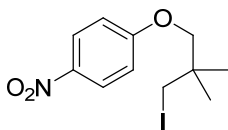
<sup>11</sup> Rothstein, E.; Schofield, W. G. *J. Chem. Soc* **1965**, 4566.





**2,2-dimethyl-3-(4-nitrophenoxy)propan-1-ol (O13):**

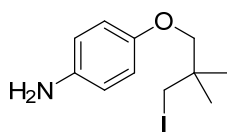
To a mixture of 1-chloro-4-nitrobenzene (1.58 g, 10.0 mmol) and 2,2-dimethyl-1,3-propanediol (5.21 g, 50.0 mmol) in DMF (40 mL) was added NaH (2.0 g, 60% dispersion in mineral oil, 50.0 mmol) as a solid portionwise at 0 °C. The reaction was allowed to reach rt and was stirred at rt for 2 h. H<sub>2</sub>O (50 mL) and Et<sub>2</sub>O (50 mL) were successively added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3x25 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (9:1 – 4:1 Hexanes:EtOAc), affording the title compound (2.04 g, 91%) as a yellow solid. **mp**: 52–54 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.10–8.03 (m, 2H, Ar), 6.93–6.86 (m, 2H, Ar), 3.79 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OAr), 3.48 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.49 (s(br), 1H, OH), 0.98 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 164.3, 141.1, 125.8, 114.4, 74.2, 68.4, 36.4, 21.4. **IR** (film) 3407, 2963, 1591, 1499, 1473, 1331, 1298, 1257, 1171, 1110, 1020, 992, 907, 863, 843, 752, 728, 690, 655, 533, 499 cm<sup>-1</sup>. **LRMS** (EI, Pos) calcd for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>I<sub>1</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub> [M]<sup>+</sup>: 225 m/z, found 225 m/z.



**1-(3-iodo-2,2-dimethylpropoxy)-4-nitrobenzene (S1):**

A mixture of O13 (676 mg, 3.0 mmol), I<sub>2</sub> (761 mg, 3.0 mmol), PPh<sub>3</sub> (865 mg, 3.3 mmol), pyridine (1.5 mL) and benzene (6.0 mL) was refluxed for 15 h. The reaction was allowed to

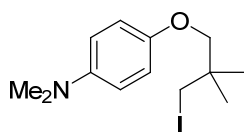
cool to rt, then saturated aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (25 mL) and  $\text{Et}_2\text{O}$  (25 mL) were sequentially added. The layers were separated, and the organic layer was washed with  $\text{H}_2\text{O}$  (25 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (39:1 Hexanes:EtOAc), affording the title compound (799 mg, 79%) as a white solid. **mp**: 48-50 °C.  **$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.23–8.17 (m, 2H, Ar), 7.00–6.95 (m, 2H, Ar), 3.85 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{OAr}$ ), 3.33 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{I}$ ), 1.20 (s, 6H,  $2\times\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  164.0, 141.8, 126.0, 114.6, 75.6, 35.0, 24.3, 18.9. **IR** (film) 2966, 2027, 1589, 1511, 1466, 1396, 1335, 1298, 1256, 1200, 1171, 1108, 1028, 862, 844, 750, 689, 656, 605, 535, 497  $\text{cm}^{-1}$ . **LRMS** (EI, Pos) calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{I}_1\text{N}_1\text{O}_1$   $[\text{M}]^+$ : 335 m/z, found 335 m/z.



#### 4-(3-iodo-2,2-dimethylpropoxy)aniline (S2):

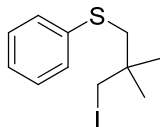
A mixture of S1 (547 mg, 1.63 mmol), iron powder (683 mg, 12.23 mmol), concentrated HCl (2 drops), EtOH (6.0 mL), AcOH (6.0 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (3.0 mL) was heated to reflux for 15 min. The reaction mixture was allowed to cool to rt, and was then stirred at rt for 20 min. The suspension was filtered (Büchner), the filtrate was diluted with  $\text{H}_2\text{O}$  (150 mL) and extracted with EtOAc (3x100 mL). The combined organic layers were washed with 5% wt/wt aqueous NaOH (50 mL), then with  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL). The organic layer was dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, then concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (50% EtOAc/Hexanes), affording the title compound (429 mg, 86%) as a red oil.  **$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  6.82–6.74 (m, 2H, Ar), 6.70–6.62 (m, 2H, Ar),

5.25 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 3.68 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{OAr}$ ), 3.35 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{I}$ ), 1.16 (s, 6H,  $2\times\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  152.6, 139.0, 116.9, 115.8, 75.5, 34.9, 24.3, 20.1. IR (film) 3353, 2961, 1059, 1469, 1235, 1045, 823  $\text{cm}^{-1}$ . LRMS (EI, Pos) calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{I}_1\text{N}_1\text{O}_1$   $[\text{M}]^+$ : 305 m/z, found 305 m/z.



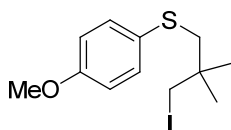
#### 4-(3-iodo-2,2-dimethylpropoxy)-N,N-dimethylaniline (S3):

To a solution of S2 in MeCN (5 mL) was added 37% aqueous formaldehyde (0.55 mL, 19.6 mmol) and AcOH (1.2 mL, 19.6 mmol) at rt. The mixture was stirred at rt for 30 min, then it was cooled to 0 °C.  $\text{NaCNBH}_3$  (206 mg, 3.3 mmol) was added in two portions over 30 min and the reaction was allowed to warm up to rt and stirred at rt for 16 h. The reaction was quenched with sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) and extracted with EtOAc (3x20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by chromatography (19:1 EtOAc:Hexanes), affording the title compound (83 mg, 19%) as a colorless oil.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  6.90–6.83 (m, 2H, Ar), 6.79–6.72 (m, 2H, Ar), 3.71 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{OAr}$ ), 3.37 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{I}$ ), 2.88 (s, 6H,  $\text{ArNCH}_3$ ), 1.17 (s, 6H,  $2\times\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  151.6, 146.1, 115.8, 114.9, 75.7, 41.9, 35.2, 24.5, 20.3. IR (film) 2960, 1679, 1512, 1469, 1239, 1154, 1045, 946, 814, 711, 610  $\text{cm}^{-1}$ . LRMS (EI, Pos) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{I}_1\text{N}_1\text{O}_1$   $[\text{M}]^+$ : 333 m/z, found 333 m/z.



**(3-iodo-2,2-dimethylpropyl)(phenyl)sulfane (195a):**

Synthesized according to Route 4 on a 3 mmol scale. The crude product was purified by flash chromatography (39:1 Hexanes:EtOAc) affording the title compound (817 mg, 89%) as a pale yellow oil. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.41-7.16 (m, 5H, Ph), 3.33 (s, 2H, CH<sub>2</sub>I), 3.03 (s, 2H, CH<sub>2</sub>SAr), 1.15 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 137.3, 129.8, 129.0, 126.3, 46.1, 35.5, 26.7, 22.2. **IR** (film) cm<sup>-1</sup> 2960, 1582, 1479, 1438, 1381, 1365, 1205, 1088, 1024, 734, 689, 605. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>Ag<sub>1</sub>I<sub>1</sub>S<sub>1</sub> [M+Ag]<sup>+</sup>: 412.8985 m/z, found 412.8990 m/z.

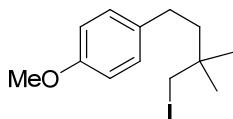


**(3-iodo-2,2-dimethylpropyl)(4-methoxyphenyl)sulfane (195b)**

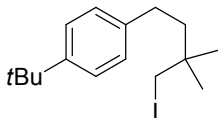
Synthesized according to Route 4 on a 4 mmol scale. The residue was purified by flash chromatography (39:1 Hexanes/EtOAc), affording the title compound (945 mg, 70%) as a colorless oil. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ar), 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ar), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.30 (s, 2H, CH<sub>2</sub>I), 2.94 (s, 2H, CH<sub>2</sub>SAr), 1.13 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 158.7, 133.6, 127.7, 114.5, 55.6, 48.5, 36.2, 26.7, 22.5. **IR** (film) cm<sup>-1</sup> 2958, 1592, 1492, 1461, 1283, 1240, 1172, 1030, 822, 639, 604, 522. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>I<sub>1</sub>O<sub>1</sub>S<sub>1</sub> [M]<sup>+</sup>: 336.0039 m/z, found 336.0038 m/z.

## General Procedure L

To a solution of alcohol **O** (1.0 equiv) in toluene was added I<sub>2</sub> (1.1 equiv), PPh<sub>3</sub> (1.1 equiv) and imidazole (4.0 equiv). The reaction was stirred under reflux for 12 h (or until complete by TLC). The reaction was allowed to cool down to rt, then quenched with a saturated *aqueous* solution of NaHSO<sub>3</sub>. The layers were separated, and the organic layer was concentrated. The residue was purified by flash chromatography in 100% Hexanes.

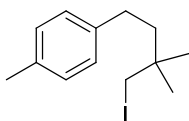
**1-(4-iodo-3,3-dimethylbutyl)-4-methoxybenzene (198b):**

The reaction was performed according to General Procedure L on a 1.2 mmol scale. The residue was purified by flash chromatography (49:1 Hexanes/EtOAc), affording the title compound (282 mg, 74%) as a colorless oil. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.18–7.10 (m, 2H, Ar), 6.90–6.82 (m, 2H, Ar), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.24 (s, 2H, CH<sub>2</sub>I), 2.55–2.47 (m, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.67–1.60 (m, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.12 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 157.8, 134.6, 129.3, 113.9, 55.4, 43.7, 33.6, 30.0, 26.8, 24.0. **IR** (film) cm<sup>-1</sup> 2956, 1612, 1510, 1463, 1243, 1176, 1035, 820, 608, 525. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NAgIO [M+Ag]<sup>+</sup>: 424.9526 m/z, found 424.9515 m/z.



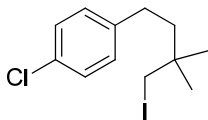
**1-tert-butyl-4-(4-iodo-3,3-dimethylbutyl)benzene (198c):**

The reaction was performed according to General Procedure L on a 1 mmol scale. The residue was purified by flash chromatography (19:1 Hexanes/EtOAc), affording the title compound (279 mg, 81%) as a colorless oil. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ar), 7.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ar), 3.23 (s, 2H, CH<sub>2</sub>I), 2.60-2.55 (m, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.73-1.69 (m, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.38 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.17 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 148.7, 139.5, 128.1, 125.4, 43.4, 34.4, 33.7, 31.6, 30.4, 26.8, 24.0 ppm. **LRMS** (CI, Pos) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>I [M+H]<sup>+</sup>: 345.3 m/z, found 345.2 m/z. **IR** (film) cm<sup>-1</sup> 2958, 1364, 1268.



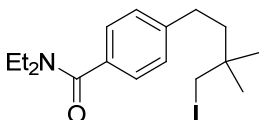
**1-(4-iodo-3,3-dimethylbutyl)-4-methylbenzene (198d):**

The reaction was performed according to General Procedure L on a 1.1 mmol scale. The residue was purified by flash chromatography (100% Hexanes), affording the title compound (243 mg, 75%) as a colorless oil. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.15 (s, 4H, Ar), 3.26 (s, 2H, CH<sub>2</sub>I), 2.57-2.53 (m, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.38 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 1.70-1.65 (m, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.15 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 139.5, 135.3, 129.2, 128.3, 43.6, 33.7, 30.5, 26.9, 24.0, 21.1. **IR** (film) cm<sup>-1</sup> 2959, 2861, 1514, 1466, 1383, 1365, 1207, 1162, 807, 770, 609, 537, 500. **LRMS** (CI, Pos) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>I [M+H]<sup>+</sup>: 303.1 m/z, found 303.0 m/z.



**1-chloro-4-(4-iodo-3,3-dimethylbutyl)benzene (198e):**

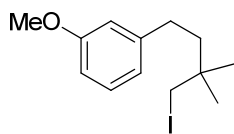
The reaction was performed according to General Procedure L on a 2.5 mmol scale. The residue was purified by flash chromatography (100% hexanes), affording the title compound (699 mg, 87%) as a colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.16–7.08 (m, 2H, Ar), 7.04–6.97 (m, 2H, Ar), 3.08 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{I}$ ), 2.42–2.33 (m, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.53–1.43 (m, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ), 0.98 (s, 6H,  $2\times\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  140.9, 131.5, 129.7, 128.5, 43.3, 33.5, 30.2, 26.7(2C), 23.6. **IR** (film)  $\text{cm}^{-1}$  2959, 2865, 1491, 1467, 1384, 1365, 1204, 1162, 1092, 1014, 805, 660, 607, 519. **LRMS** (EI) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ClI}$  [M]: 322.00 m/z, found 322.0 m/z.



**N,N-diethyl-4-(4-iodo-3,3-dimethylbutyl)benzamide (198f):**

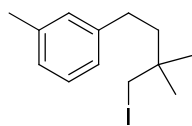
The reaction was performed according to General Procedure L on a 1.3 mmol scale. The residue was purified by flash chromatography (10-20% EtOAc/Hex), affording the title compound (318 mg, 63%) as a colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.27 (d, m, 2H, Ar), 7.20 (d, m, 2H, Ar), 3.53-3.27 (m, 4H,  $\text{C(O)N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 3.21 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{I}$ ), 2.56-2.52 (m, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.64-1.60 (m, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.22-1.11 (m, 6H,  $\text{C(O)N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 1.11 (s, 6H,  $2\times\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  171.1, 143.9, 134.6, 128.2, 126.6, 43.4, 33.7, 31.1, 27.8, 23.5, 14.3, 12.9 ppm. **IR** (film)  $\text{cm}^{-1}$

2961, 1608, 1462, 1282, 1094, 852, 605, 477. **HRMS** (ESI Pos): expe. for  $C_{17}H_{26}INNaO$   $[M+Na]^+$ : 410.0963 m/z, calc. 410.0951 m/z.



**1-(4-iodo-3,3-dimethylbutyl)-3-methoxybenzene (198g):**

The reaction was performed according to General Procedure L on a 0.73 mmol scale. The residue was purified by flash chromatography (100% Hexanes), affording the title compound (203 mg, 87%) as a colorless oil.  **$^1H$  NMR** ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.22 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, Ar), 6.83-6.73 (m, 3H, Ar), 3.81 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.22 (s, 2H,  $CH_2I$ ), 2.57-2.51 (m, 2H,  $ArCH_2CH_2$ ), 1.69-1.63 (m, 2H,  $ArCH_2CH_2$ ), 1.12 (s, 6H,  $2 \times CH_3$ ).  **$^{13}C$  NMR** ( $CDCl_3$ , 75 MHz):  $\delta$  159.8, 144.2, 129.6, 120.8, 114.2, 111.1, 55.2, 43.3, 39.7, 31.0, 26.8, 23.6. **IR** (film)  $cm^{-1}$  2957, 1601, 1489, 1465, 1260, 1152, 1048, 784, 694. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $C_{13}H_{19}INaO$   $[M+Na]^+$ : 341.03728 m/z, found 341.03642 m/z.

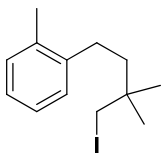


**1-(4-iodo-3,3-dimethylbutyl)-3-methylbenzene (198h):**

The reaction was performed according to General Procedure L on a 0.96 mmol scale. The residue was purified by flash chromatography (100% Hexanes), affording the title compound (190 mg, 62%) as a colorless oil.  **$^1H$  NMR** ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.25 (m, 1H, Ar), 7.09-7.06 (m, 3H, Ar), 3.26 (s, 2H,  $CH_2I$ ), 2.59-2.55 (m, 2H,  $ArCH_2CH_2$ ), 2.41 (s, 3H,  $ArCH_3$ ), 1.72-1.68 (m, 2H,  $ArCH_2CH_2$ ), 1.17 (s, 6H,  $2 \times CH_3$ ).  **$^{13}C$  NMR** ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  142.5, 138.1, 129.3, 128.4, 126.6, 125.5, 43.5, 33.7, 30.9, 26.8, 23.9, 21.5. **IR**

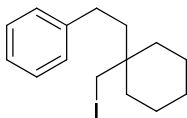


(film)  $\text{cm}^{-1}$  2959, 1608, 1466, 1383, 1365, 1225, 1206, 1163, 788, 761, 697, 614. **LRMS** (CI, Pos) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{I}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 303.1 m/z, found 303.0 m/z.



**1-(4-iodo-3,3-dimethylbutyl)-2-methylbenzene (198i):**

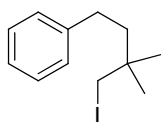
The reaction was performed according to General Procedure L on a 0.83 mmol scale. The residue was purified by flash chromatography (100% Hexanes), affording the title compound (150 mg, 60%) as a colorless oil.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.18-7.11 (m, 4H, Ar), 3.27 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{I}$ ), 2.58-2.52 (m, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.62-1.55 (m, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.18 (s, 6H,  $2\times\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  140.6, 135.8, 130.4, 129.0, 126.3, 126.1, 42.2, 33.8, 28.3, 26.8, 23.8, 19.4 ppm. **IR** (film)  $\text{cm}^{-1}$  2958, 2860, 1608, 1466, 1383, 1366, 1255, 1130, 878, 762. **LRMS** (CI, Pos) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{I}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 303.1 m/z, found 303.0 m/z.



**2-(1-(iodomethyl)cyclohexyl)ethylbenzene (198j):**

The reaction was performed according to General Procedure L on a 3.0 mmol scale. The residue was purified by flash chromatography (100% Hexanes), affording the title compound (777 mg, 79%) as a colorless oil.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.30-7.14 (m, 5H, Ph), 3.31 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{I}$ ), 2.48-2.42 (m, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.66-1.60 (m, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.53-1.37 (m, 10 H, cyclohex).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  142.5, 128.4 (2 C's),

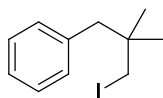
125.8, 40.5, 35.1, 35.0, 29.3, 2621, 21.9, 21.8. **IR** (film)  $\text{cm}^{-1}$  2923, 2848, 1496, 1452, 1220, 1168, 753, 718, 696, 600, 509. **HRMS** (ESI Pos): expe. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{Ag}$   $[\text{M}+\text{Ag}]^+$ : 434.9741  $m/z$ , calc. 434.9733  $m/z$ .



**(4-iodo-3,3-dimethylbutyl)benzene (198a):**

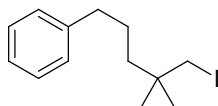
Pyridine (10 mL) was cooled in an ice/salt bath and *p*-TsCl (4.82 g, 23.0 mmol) was added as a solid portionwise. A solution of **O10** in pyridine (10 mL) was added and the reaction was allowed to warm to rt. The reaction mixture was stirred at rt for 16 h, then partitioned between DCM (100 mL) and 1 *M* aqueous HCl solution (50 mL). The layers were separated and the organic layer was sequentially washed with 1 *M* aqueous HCl solution (25 mL),  $\text{H}_2\text{O}$  (25 mL), 1 *M* aqueous NaOH solution (25 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (25 mL). The organic layer was then dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated *in vacuo* affording the crude tosylate (8.00 g, 93%) as a red oil, which was used as such in the iodination reaction. The crude tosylate (7.85 g, 23.6 mmol) was dissolved in 2-ethoxyethanol (25 mL) and NaI (7.08 g, 47.2 mmol) was added as a solid in one portion. The reaction mixture was heated to reflux for 16 h. The reaction was allowed to cool to room temperature and diluted with  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) and  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 mL). The layers were separated and the organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (100% Hexanes), affording the title compound (4.30 g, 66%) as a pale red oil.  **$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.29-7.19 (m, 5H, Ph), 3.22 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{I}$ ), 2.57-2.51 (m, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.67-1.61 (m, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.11 (s, 6H,  $2\times\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  142.5, 128.5, 128.4, 125.9, 43.5, 33.7, 31.0, 26.8, 23.9. **IR** (film)  $\text{cm}^{-1}$  3025, 2959, 1497, 1454, 1384,

1365, 1204, 1163, 763, 735, 697, 611, 509. **LRMS** (CI, Pos) calcd for  $C_{12}H_{18}I_1$   $[M+H]^+$ : 289.0 m/z, found 289.0 m/z.



**(3-iodo-2,2-dimethylpropyl)benzene (S4):**

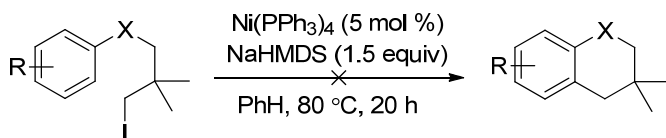
Pyridine (20 mL) was cooled in an ice/salt bath and *p*-TsCl (5.80 g, 30.4 mmol) was added as a solid portionwise. A solution of **O11** in pyridine (10 mL) was added and the reaction was allowed to warm to rt. The reaction mixture was stirred at rt for 16 h, then partitioned between DCM (100 mL) and 1 *M* aqueous HCl solution (50 mL). The layers were separated and the organic layer was sequentially washed with 1 *M* aqueous HCl solution (25 mL), H<sub>2</sub>O (25 mL), 1 *M* aqueous NaOH solution (25 mL) and H<sub>2</sub>O (25 mL). The organic layer was then dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo* affording the crude tosylate (7.99 g, 91%) as a pale yellow solid, which was used as such in the iodination reaction. The crude tosylate (7.99 g, 25.1 mmol) was dissolved in 2-ethoxyethanol (75 mL) and NaI (7.52 g, 50.2 mmol) was added as a solid in one portion. The reaction mixture was heated to reflux for 16 h. The reaction was allowed to cool to room temperature and diluted with H<sub>2</sub>O (50 mL) and Et<sub>2</sub>O (100 mL). The layers were separated and the organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (100% Hexanes), affording the title compound (3.97 g, 58%) as a colorless oil. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.32-7.19 (m, 5H, Ph), 3.14 (s, 2H, CH<sub>2</sub>I), 2.66 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 1.06 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 138.3, 130.4, 128.0, 126.4, 46.4, 34.8, 27.2, 24.3. **IR** (film) cm<sup>-1</sup> 2959, 1453, 1364, 1212, 773, 721, 700, 605, 494. **LRMS** (CI, Pos) calcd for  $C_{11}H_{16}I_1$   $[M+H]^+$ : 275.0 m/z, found 275.0 m/z.



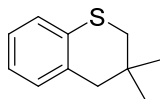
**(5-iodo-4,4-dimethylpentyl)benzene (S5):**

The reaction was performed according to General Procedure L, on a 1.1 mmol scale. The residue was purified by flash chromatography (100% Hexanes), affording the title compound (232 mg, 72%) as a colorless oil. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.38-7.34 (m, 2H, Ph), 7.27-7.25 (m, 3H, Ph), 3.21 (s, 2H, CH<sub>2</sub>I), 2.68 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.68-1.60 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.48-1.44 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.08 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 142.5, 128.4 (2 C's), 125.9, 40.8, 36.7, 33.6, 26.9, 26.6, 24.4. **IR** (film) cm<sup>-1</sup> 2958, 2934, 2858, 1495, 1466, 1453, 1384, 1365, 1222, 1205, 1161, 1030 746, 697, 609. **LRMS** (CI, Pos) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>I<sup>+</sup>: 303.1 m/z, found 303.0 m/z.

**General Procedure M**

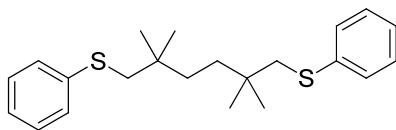


In a glovebox, Ni(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (27.7 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv) and NaHMDS (137.5 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv) were added to a microwave vial containing a stir bar. The vial was crimped and taken out of the glovebox. A solution of the corresponding iodide (0.5 mmol, 1.0 equiv) in 1.5 mL dry benzene was cannulated into the microwave vial. The flask was rinsed with 2x1.5 mL benzene for a total volume of 4.5 mL. The reaction was stirred at 80 °C for 20 h. The reaction was allowed to cool down to rt, then filtered through a pad of silica and celite, concentrated and purified by flash chromatography.



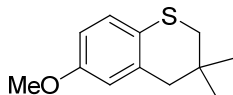
**3,3-dimethylthiochroman (196a):**

The reaction was performed according to General Procedure M. The residue was purified by flash chromatography (100% Hexanes), affording the title compound (62 mg, 70%) and dimer **3** (7 mg, 8%) as colorless oils.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.13-6.94 (m, 4H, Ar), 2.76 (s, 2H,  $\text{ArSCH}_2$ ), 2.58 (s, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 1.13 (s, 6H,  $2\times\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  132.9, 132.4, 130.8, 127.1, 126.0, 124.0, 43.5, 39.6, 28.5, 28.1. **IR** (film)  $\text{cm}^{-1}$  2953, 2913, 1467, 1437, 1249, 1070, 1039, 740, 679. **LRMS** (CI, Pos) calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 179.1 m/z, found 179.1 m/z.



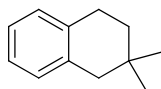
**(2,2,5,5-tetramethylhexane-1,6-diyl)bis(phenylsulfane) (197):**

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.36-7.34 (m, 4H, Ph), 7.28-7.24 (m, 3H, Ph), 7.16-7.13 (m, 3H, Ph), 2.88 (s, 4H,  $2\times\text{PhSCH}_2$ ), 1.30 (s, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.00 (s, 12H,  $4\times\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  138.5, 129.2, 128.9, 125.7, 49.9, 35.2, 34.8, 27.0. **IR** (film)  $\text{cm}^{-1}$  2956, 2056, 1583, 1479, 1438, 1384, 1365, 1089, 1025, 735, 689. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 359.18617 m/z, found 359.18744 m/z.



**6-methoxy-3,3-dimethylthiochroman (196b):**

The reaction was performed according to General Procedure M. The residue was purified by flash chromatography (100% Hexanes), affording the title compound (92 mg, 88%) as a colorless oil. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.03-7.01 (m, 1H, Ar), 6.69-6.66 (m, 1H, Ar), 6.58-6.59 (m, 1H, Ar), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.72 (s, 2H, ArSCH<sub>2</sub>), 2.54 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 1.10 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 156.8, 134.4, 127.0, 123.3, 116.1, 112.8, 55.7, 43.9, 39.3, 29.1, 28.2. **IR** (film) cm<sup>-1</sup> 2953, 2933, 1599, 1482, 1312, 1230, 1151, 1034, 807, 625. **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>O<sub>1</sub>S<sub>1</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 209.0995 m/z, found 209.0990 m/z. **mp**: 39-40 °C.

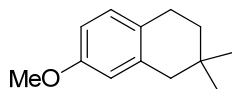


**2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (199a)<sup>12</sup>:**

The reaction was performed according to General Procedure M. The residue was purified by flash chromatography (100% Hexanes), affording the title compound (59 mg, 74%) as a colorless oil. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.15-7.04 (m, 4H, Ar), 2.84 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.58 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 1.60 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.04 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 136.7, 135.9, 129.6, 128.9, 125.6 (2 C's), 43.7, 36.1, 29.6, 28.3, 26.8. **IR** (film) cm<sup>-1</sup> 2949, 2911, 1494, 1452, 1364, 754, 738, 722. **LRMS** (CI, Pos) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>17</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 161.1 m/z, found 161.1 m/z.

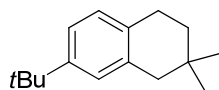
---

<sup>12</sup> Morin, F. G.; Horton, W. J.; Grant, D. M.; Dalling, D. K.; Pugmire, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3992.



**7-methoxy-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (199b)<sup>13</sup>:**

The reaction was performed according to General Procedure M. The residue was purified by flash chromatography (100% Hexanes), affording the title compound (84 mg, 88%) as a colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.04–6.99 (m, 1H, Ar), 6.73–6.67 (m, 1H, Ar), 6.61–6.57 (m, 1H, Ar), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.74 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.52 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 1.56 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.00 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 157.6, 137.7, 129.7, 128.0, 114.1, 111.8, 55.3, 43.9, 36.3, 29.5, 28.2(2C), 25.8. IR (film) cm<sup>-1</sup> 2948, 2908, 1610, 1502, 1463, 1364, 1269, 1242, 1219, 1156, 1042, 837, 800, 697. LRMS (CI, Pos) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>O<sub>1</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 191.1 m/z, found 191.1 m/z.



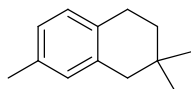
**7-tert-butyl-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (199c):**

The reaction was performed according to General Procedure M. The residue was purified by flash chromatography (100% Hexanes), affording the title compound (92 mg, 85%) as a colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.22–7.07 (m, 3H, Ar), 2.82 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.60 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 1.61 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.37 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.05 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 148.4, 136.1, 132.9, 128.5, 126.3, 122.6, 43.9, 36.2, 31.6, 28.5, 26.2 ppm. IR (film) cm<sup>-1</sup> 2950, 2906, 2868,

---

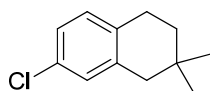
<sup>13</sup> Harrowven, D. C.; Dainty, R. F. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15771.

1460, 1433, 1363, 1339, 1256, 1089, 821, 713. **LRMS** (EI) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>24</sub> [M]: 216.19 m/z, found 216.2 m/z.



**2,2,7-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (199d):**

The reaction was performed according to General Procedure M. The residue was purified by flash chromatography (100% Hexanes), affording the title compound (75 mg, 86%) as a colorless oil. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.05-6.90 (m, 3H, Ar), 2.81 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.54 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 2.33 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 1.60 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.03 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 136.4, 134.9, 132.7, 130.2, 128.8, 126.4, 43.6, 36.2, 29.6, 28.3, 26.2, 21.1. **IR** (film) cm<sup>-1</sup> 2949, 2913, 2868, 1504, 1450, 1433, 1383, 1364, 1167, 807. **LRMS** (CI, Pos) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>19</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 175.2 m/z, found 175.2 m/z.

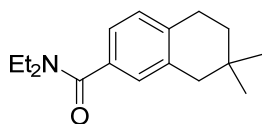


**7-chloro-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (199e):**

The reaction was performed according to General Procedure M. The residue was purified by flash chromatography (100% hexanes), affording the title compound (72 mg, 74%) as a colorless oil. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.13–6.90 (m, 3H, Ar), 2.75 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.49 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 1.55 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 0.97 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 138.5, 134.3, 131.0, 130.2, 129.3, 125.6, 43.4, 35.8, 29.4, 28.1(2C), 26.1. **IR** (film) cm<sup>-1</sup> 2950, 2918, 2869, 1486, 1449, 1431, 1365, 1089,

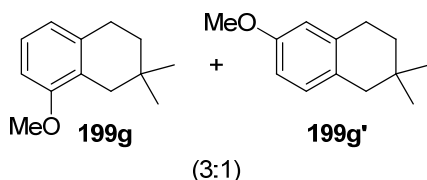


864, 852, 808, 664. **LRMS** (CI, Pos) calcd for  $C_{12}H_{16}Cl$   $[M+H]^+$ : 195.1 m/z, found 195.0 m/z.



**N,N-diethyl-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-2-carboxamide (199f):**

The reaction was performed according to General Procedure M. The residue was purified by flash chromatography (10-15% EtOAc/Hexanes), affording the title compound (90 mg, 70%) as a colorless oil.  **$^1H$  NMR** ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.10-7.00 (m, 3H, Ar), 3.52-3.28 (m, 4H,  $C(O)N(CH_2CH_3)_2$ ), 2.79 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H,  $ArCH_2CH_2$ ), 2.52 (s, 2H,  $ArCH_2$ ), 1.56 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H,  $ArCH_2CH_2$ ), 1.21-1.12 (m, 6H,  $C(O)N(CH_2CH_3)_2$ ), 0.97 (s, 6H,  $2 \times CH_3$ ) ppm.  **$^{13}C$  NMR** ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  171.7, 137.9, 137.1, 136.1, 134.7, 129.3, 128.6, 127.6, 126.9, 123.5, 43.5, 35.9, 29.5, 28.2, 26.5, 14.3, 13.0 ppm. **IR** (film)  $cm^{-1}$  2915, 1627, 1425, 1381, 1364, 1315, 1290, 1255, 1221, 1162, 1118, 1091, 820, 752. **HRMS** (ESI Pos): expe. for  $C_{17}H_{25}NNaO$   $[M+Na]^+$ : 282.1836 m/z, calc. 282.1828 m/z.



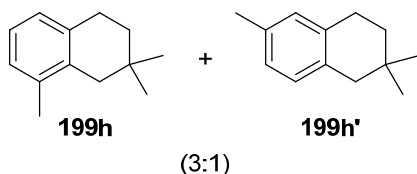
**8-methoxy-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (199g):**

The reaction was performed according to General Procedure M. The residue was purified by flash chromatography (100% Hexanes), affording **5g** (59 mg, 62%) and **5g'** (22 mg, 23%) as colorless oils. Major:  **$^1H$  NMR** ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.14 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H, Ar), 6.80 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, Ar), 6.71 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, Ar), 3.87 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 2.85 (t,  $J =$

6.8 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.51 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 1.59 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.06 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  157.7, 137.3, 125.8, 125.4, 121.2, 106.8, 55.3, 37.0, 35.6, 29.0, 28.7, 26.8. IR (film) cm<sup>-1</sup> 2948, 2914, 2869, 2843, 1585, 1467, 1252, 769. LRMS (CI, Pos) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>O<sub>1</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 191.1 m/z, found 191.1 m/z.

**6-methoxy-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (199g')<sup>14</sup>:**

Minor: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  6.97 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H, Ar), 6.71-6.67 (m, 2H, Ar), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.77 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.47 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 1.54 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 0.99 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  157.5, 136.9, 130.4, 128.7, 113.4, 111.9, 55.5, 42.9, 36.0, 29.7, 28.2, 27.0. IR (film) cm<sup>-1</sup> 2949, 2917, 1610, 1503, 1466, 1261, 1243, 1043. LRMS (CI, Pos) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>O<sub>1</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 191.1 m/z, found 191.1 m/z.

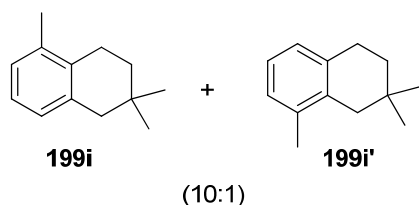


**2,2,8-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (199h) + 2,2,6-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (199h'):**

The reaction was performed according to General Procedure M. The residue was purified by flash chromatography (100% Hexanes), affording an inseparable 3:1 mixture of **199h** and **199h'** (71 mg, 81%) as a colorless oil. Major (**199h**): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.10-6.98 (m, 3H, Ar), 2.87 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.45 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 2.30 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 1.61 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.07 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>). Minor (**199h'**): <sup>1</sup>H

<sup>14</sup> Radha Krishna Murthy, A.; Subba Rao, G. S. R. *Tetrahedron* **1982**, 38, 3335.

**NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.10-6.98 (m, 3H, Ar), 2.82 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.58 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 2.35 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 1.62-1.59 (m, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.04 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>). Major + minor **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  136.8, 135.7, 135.6, 135.0, 134.8, 133.4, 129.4 (2 C's), 127.1, 126.7, 125.0, 43.2, 40.8, 36.1, 35.5, 29.6, 28.7, 27.0, 26.6, 21.0, 19.7. **IR** (film) cm<sup>-1</sup> 2948, 2911, 2864, 1458, 1384, 1363, 804, 770, 736, 707. **LRMS** (CI, Pos) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>19</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 175.2 m/z, found 175.1 m/z.

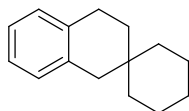


**2,2,5-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (199i) + 2,2,8-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (199i'):**

The reaction was performed according to General Procedure M. The residue was purified by flash chromatography (100% Hexanes), affording an inseparable 10:1 mixture of **199i** and **199i'** (59 mg, 71%) as a colorless oil. Major (**199i**): **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.07-6.89 (m, 3H, Ar), 2.65 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.57 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 2.24 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 1.62 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 0.99 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>). Minor (**199i'**): **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  7.07-6.89 (m, 3H, Ar), 2.83 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.40 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 2.23 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 1.56 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.02 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>). Major (**199i**): **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  136.4(2C), 134.3, 127.4, 127.1, 125.4, 44.1, 36.2, 29.2, 28.1, 24.5, 19.7. **IR** (film) cm<sup>-1</sup> 2948, 2909, 2866, 1460, 1430,

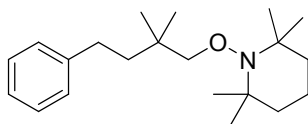
---

1384, 1364, 765, 704. **LRMS** (CI, Pos) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>19</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 175.2 m/z, found 175.1 m/z.



**3',4'-dihydro-1'H-spiro[cyclohexane-1,2'-naphthalene] (199j):**

The reaction was performed according to General Procedure M. The residue was purified by flash chromatography (100% hexanes), affording the title compound (94 mg, 94%) as a colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.15-7.08 (m, 4H, Ar), 2.82 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.63 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 1.68 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.57-1.47 (m, 6H, cyclohex), 1.40-1.37 (m, 4H, cyclohex). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 136.4 (2 C's), 129.7, 128.8, 125.6, 125.5, 41.4, 36.5, 33.4, 32.0, 26.9, 25.7, 21.9. **IR** (film) cm<sup>-1</sup> 2918, 2845, 1494, 1449, 745, 712. **LRMS** (CI, Pos) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>21</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 201.2 m/z, found 201.1 m/z.



**1-(2,2-dimethyl-4-phenylbutoxy)-2,2,6,6-tetramethylpiperidine (202):**

The reaction was performed according to General Procedure M in presence of TEMPO (78.1 mg, 1 mmol). The residue was purified by flash chromatography (100% hexanes), affording the TEMPO-adduct **6** (52 mg, 33%) as a colorless oil and recovery of **4a** (90 mg, 63%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.33-7.29 (m, 2H, Ph), 7.24-7.19 (m, 3H, Ph), 3.60 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2.67-62 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.66-1.62 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.56-1.30 (m,

CXXX

6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.23 (s, 6H,  $2\times\text{CH}_3$ ), 1.18 (s, 6H,  $2\times\text{CH}_3$ ), 1.06 (s, 6H,  $2\times\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$   
**NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  143.9, 128.7, 125.9, 84.9, 60.7, 42.7, 40.3, 35.8, 33.9, 31.3,  
25.6, 20.6, 17.3. **IR** (film)  $\text{cm}^{-1}$  2928, 2870, 1470, 1373, 1133, 1059, 697. **HRMS** (ESI,  
Pos) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{N}_1\text{O}_1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 318.2791 m/z, found 318.2793 m/z.

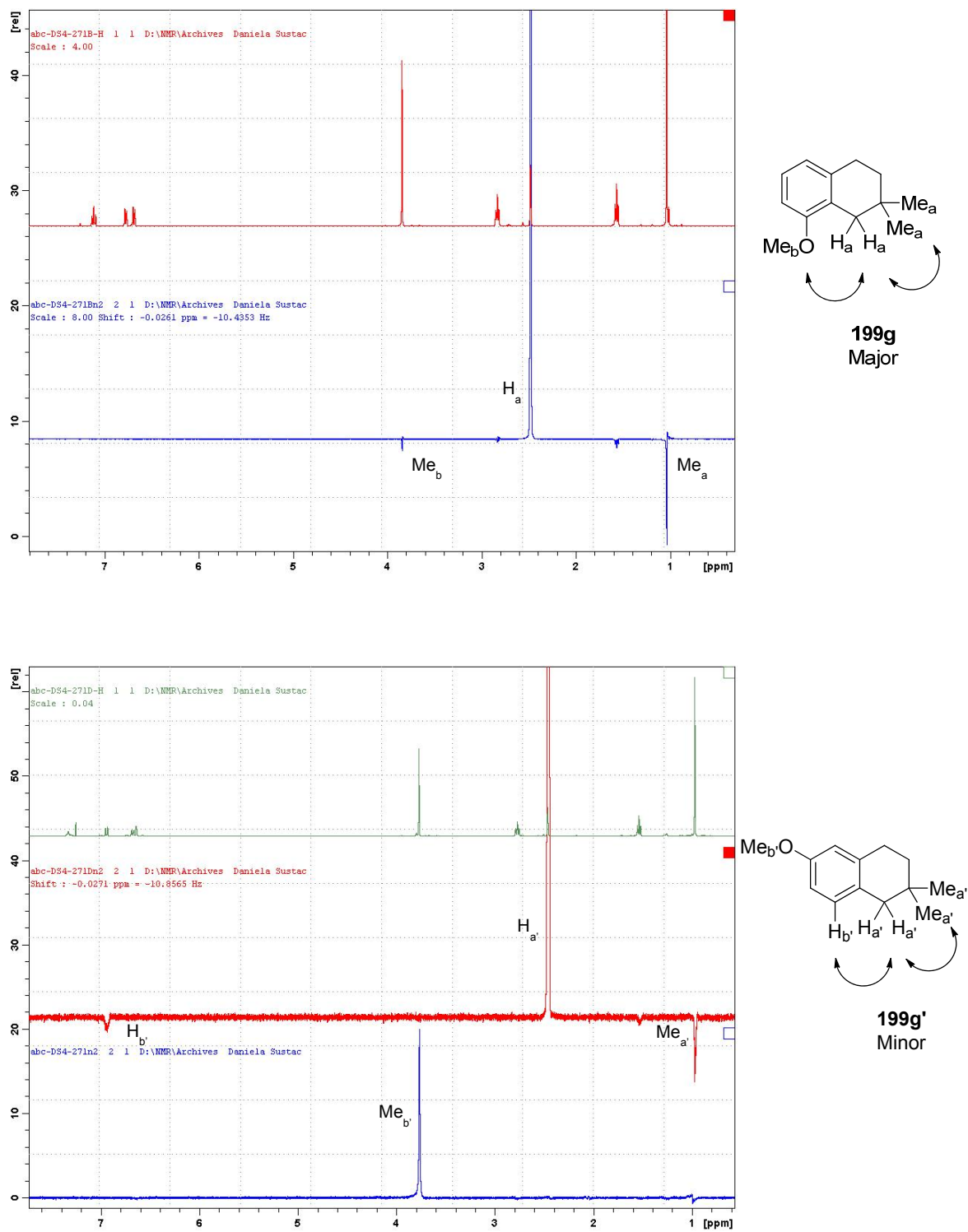


Figure S1. NOE experiment for **199g** and **199g'**

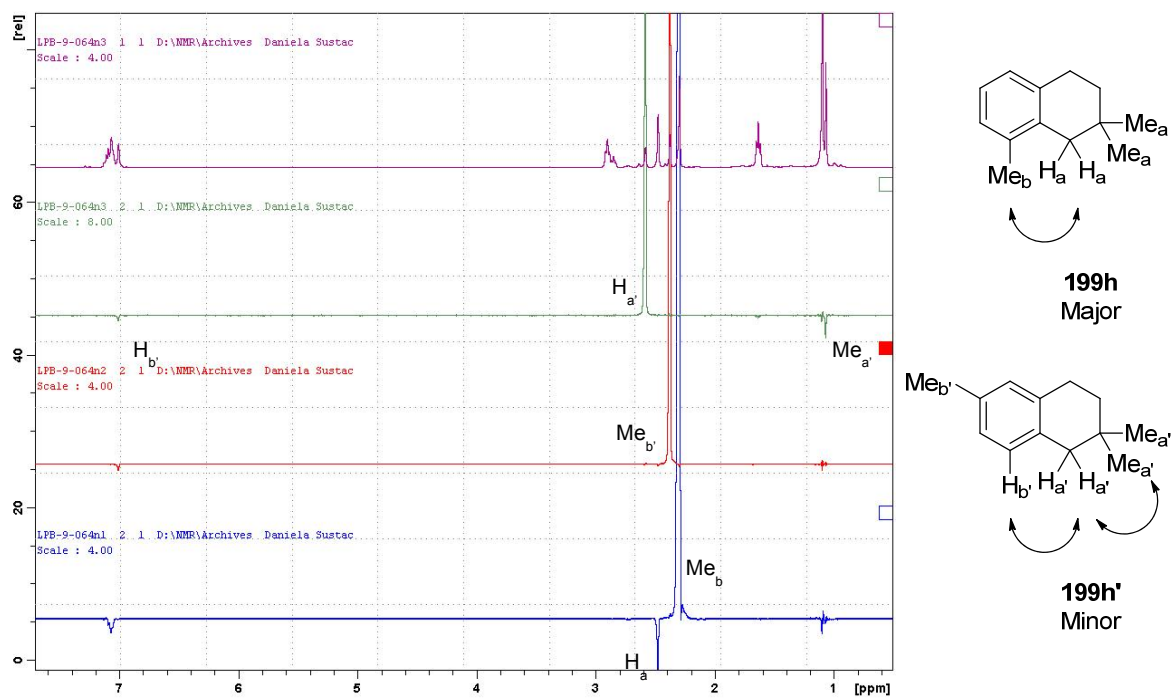
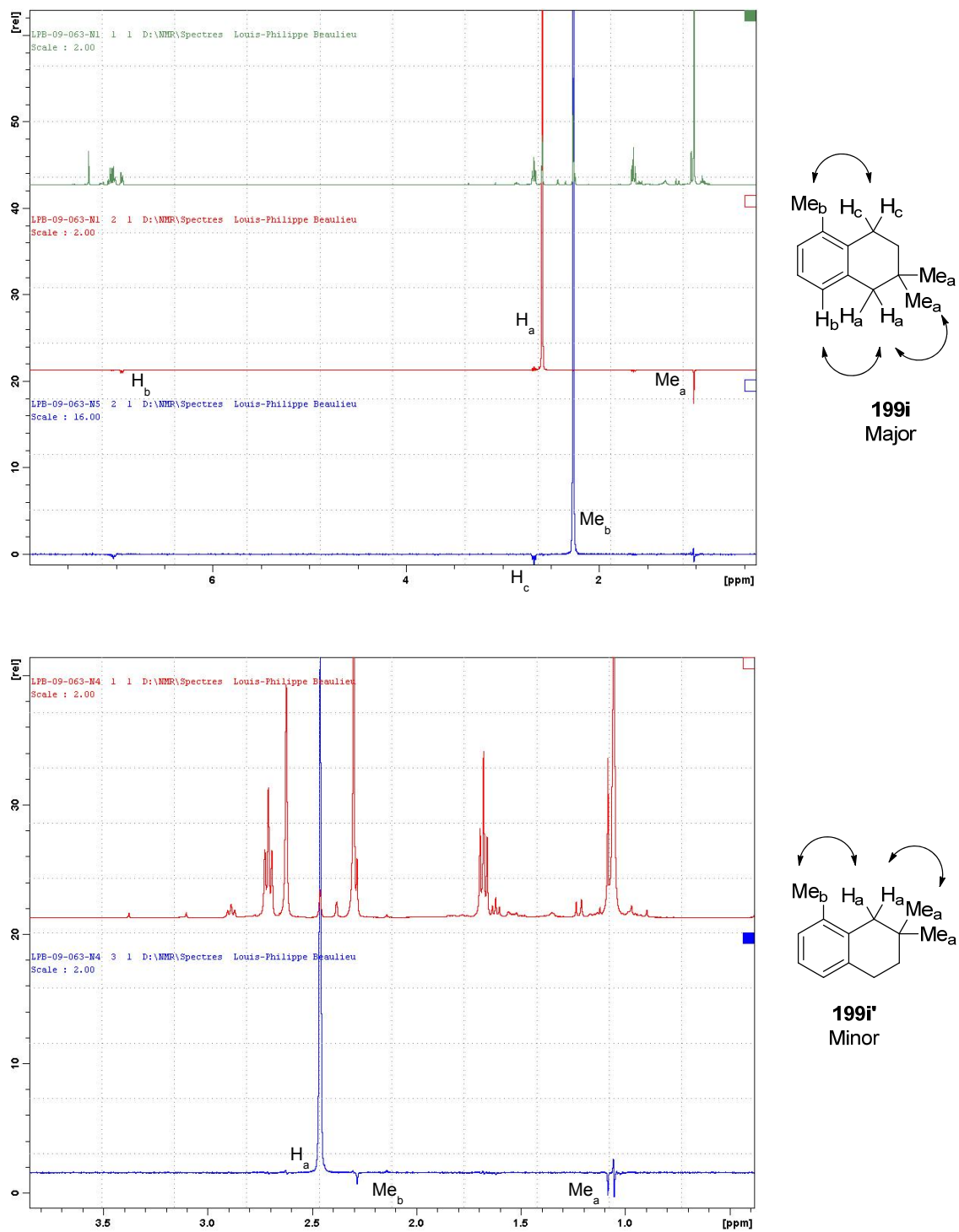
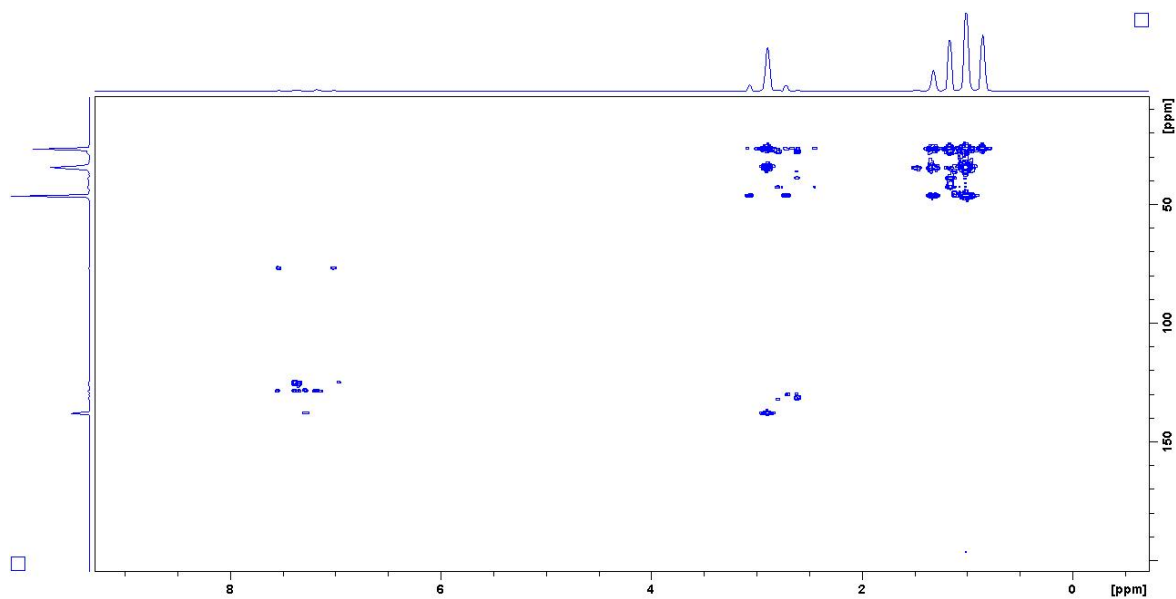


Figure S2. NOE experiment for **199h** and **199h'**

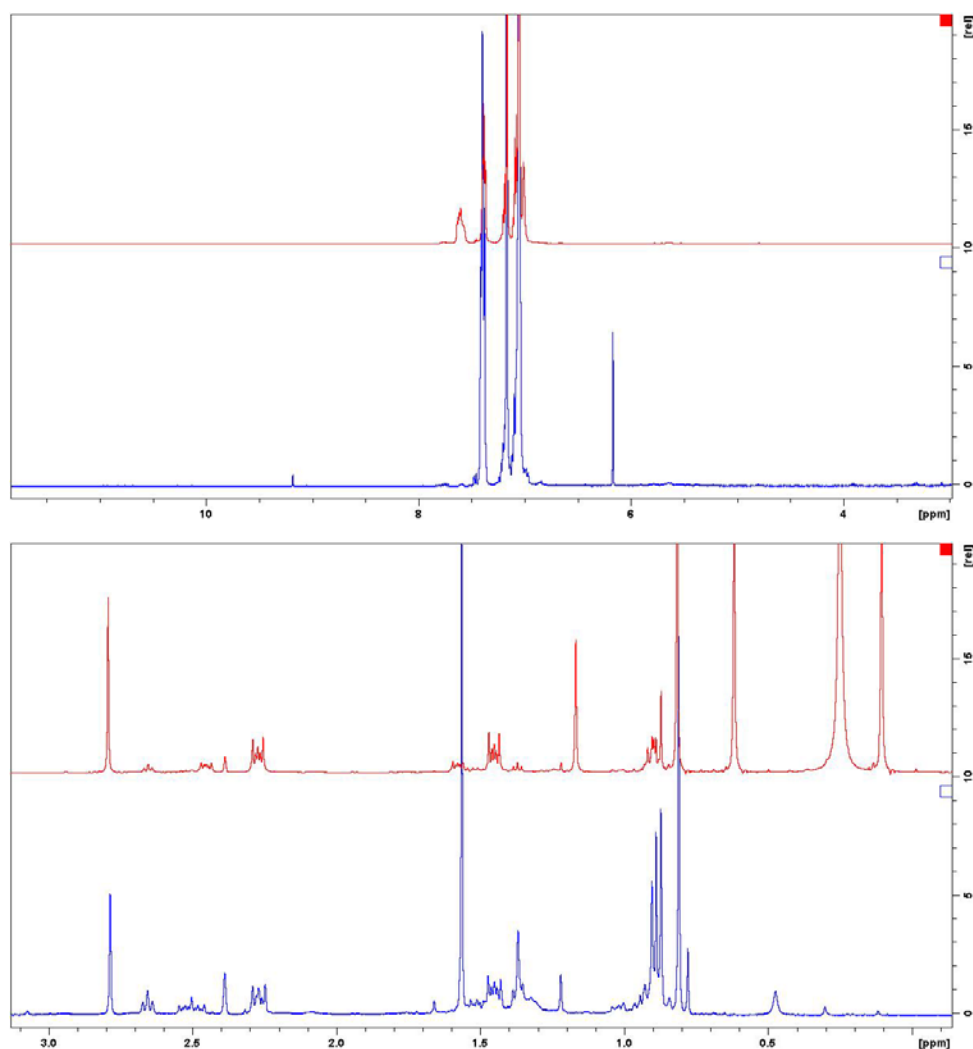


**Figure S3.** NOE experiment for **199i** and **199i'**





**Figure S4.** HMBC NMR experiment for dimer **197**



**Figure S5.**  $^1\text{H}$  NMR spectra of a solution of  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$  (55.4 mg, 0.05 mmol), **198a** (28.8 mg, 0.1 mmol), NaHMDS (27.5 mg, 0.15 mmol) in 0.75 mL of  $\text{C}_6\text{D}_6$ , performed at 25  $^\circ\text{C}$  (top, in red) and  $^1\text{H}$  NMR spectra of a sample prepared in the same manner, then filtered over a pad of silica with hexanes, then concentrated (bottom, in blue).

## **Annexe 2 : Contributions des collaborateurs**

| Collaborateur(trice) | Page de la thèse | Schéma ou Tableau   | Numéro de la molécule                           |
|----------------------|------------------|---|---|
| Lucie Zimmer         | 52               | Schéma 19   | <b>91a</b>                                      |
| Lukas Delvos         | 118              | Schéma 65 (nous avons contribué tous les deux à l'optimisation de cette réaction)     | (±)- <b>168a</b>                                |
|                      | 120              | Tableau 9   | (±)- <b>168a</b>                                |
|                      | 121              | Tableau 10  | (±)- <b>168a</b>                                |
|                      | 123              | Schéma 67   | <b>171e, 172f, 173b, 173c, 173d, 173e, 173f</b> |
|                      | 124              | Tableau 11  | (±)- <b>168d</b>                                |
|                      | 126              | Schéma 70   | <b>168a</b>                                     |
| Alice Heskia         | 126              | Schéma 71   | <b>168a</b>                                     |
|                      | 126              | Schéma 71   | <b>168a</b>                                     |
| Frédéric Vallée      | 144              | Schéma 87 (a)   |   |
|                      | 144              | Schéma 87 (b)   |   |
|                      | 144              | Schéma 87 (c) (nous avons contribué tous les deux à l'optimisation de cette réaction) |   |
| Daniela Sustac-Roman | 144              | Schéma 87 (d)   |   |
|                      | 146              | Tableau 12, entrées 19 à 21   |   |
|                      | 148              | Tableau 13, entrée 2  | <b>196b</b>                                     |
|                      | 148              | Tableau 13, entrée 5  | <b>199c</b>                                     |
|                      | 148              | Tableau 13, entrée 8  | <b>199f</b>                                     |
|                      | 148              | Tableau 13, entrée 9  | <b>199g/199g'</b>                               |
|                      | 150              | Schéma 88   | <b>200 et 201</b>                               |
|                      | 151              | Tableau 14  |   |